

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 493/04, C07C 47/21, C07D 319/06, 277/24, C07C 59/01	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08849 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. März 1998 (05.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00111		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Januar 1997 (15.01.97)		
(30) Prioritätsdaten: 196 36 343.8 30. August 1996 (30.08.96) DE 196 45 361.5 28. Oktober 1996 (28.10.96) DE 196 45 362.3 28. Oktober 1996 (28.10.96) DE		
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): NOVAR-TIS AKTIENGESELLSCHAFT [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): SCHINZER, Dieter [DE/DE]; Neuköllnstrasse 33, D-38108 Braunschweig (DE). LIMBERG, Anja [DE/DE]; Autorstrasse 1a, D-38102 Braunschweig (DE). BÖHM, Oliver, M. [DE/DE]; Kreuzstrasse 109, D-38118 Braunschweig (DE). BAUER, Armin [DE/DE]; Spielmannstrasse 16, D-38106 Braunschweig (DE). CORDES, Martin [DE/DE]; Alte-Wiegk-Ring 12, D-38106 Braunschweig (DE).		
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING EPOTHILONES, AND INTERMEDIATE PRODUCTS OBTAINED DURING THE PRODUCTION PROCESS		
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON EPOTHILONEN UND ZWISCHENPRODUKTE INNERHALB DES VERFAHRENS		
(57) Abstract		
The invention pertains to a method for producing epothilones and also relates to intermediate products obtained during the production process. Epothilone A and B are natural substances which can be produced by microorganisms and have similar properties to those of taxol and, therefore, are of interest to the pharmaceutical chemistry.		
(57) Zusammenfassung		
Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukte innerhalb des Verfahrens. Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol-ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

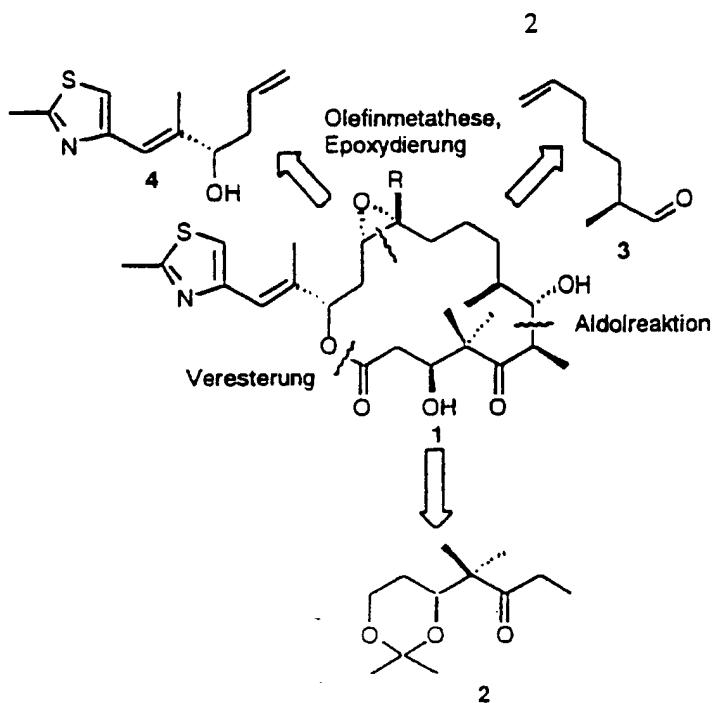
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Leitland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Eesti						

**Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukte innerhalb
des Verfahrens**

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukten innerhalb des Verfahrens.

Epothilone **1** (DE 41 38 042 C2) stellen eine neue Klasse Tubulin-stabilisierender Naturstoffe mit Taxol-artiger Wirkung dar. Besonders ihre cytotoxische Wirkung gegenüber Arzneimittel-resistanten Tumorzelllinien ist von enormer Bedeutung für eine potentielle Anwendung in der Krebstherapie [G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach *Angew. Chem.* 1996, 108, 1671; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1567; D. Schinzer "Epothilones - New Promising Microtubule-stabilizing Natural Products with Taxol-like Biological Activity", *Eur. Chem. Chron.* 1996, 1, 7; D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* 1995, 55, 2325].

Epothilone **1** (A: R = H, B: R = Me) wurden kürzlich aus Myxobakterien isoliert und sind über Fermentation zugänglich. Bedingt durch die sehr interessanten biologischen Eigenschaften ist die Synthese der Epothilone von größter Bedeutung. Gegenstand der Erfindung ist die Totalsynthese von Epothilon A und B **1**.

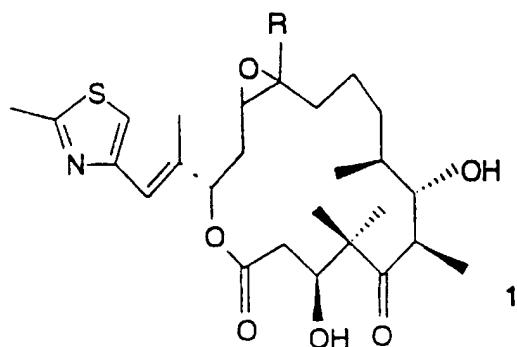


Schema 1. Retrosynthetische Analyse,

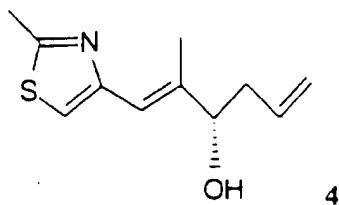
[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477].

Epothilone 1 sind in konvergenter Reaktionsführung aus den drei Bausteinen 2, 3 und 4 zugänglich. Wie die Retrosynthese in Schema 1 zeigt, werden die Bausteine 2 und 3 in einer stereoselektiven Aldolreaktion verknüpft. Eine Veresterung mit Fragment 4 liefert das fast vollständig funktionalisierte Fragment 17, welches in einer Ringschlußmetathese zu Deoxy-epothilon A 19 cyclisiert wird. Eine abschließende Epoxydierung liefert schließlich 1. Der Schlüsselschritt in der Synthese ist die stereoselektive Aldolreaktion der Fragmente 2 und 3 (zugänglich aus der kommerziell erhältlichen Heptensäure). Unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen in Gegenwart von LDA erhält man in 70% Ausbeute ausschließlich die gewünschte Verbindung 5 mit den vier korrekt platzierten Asymmetriezentren. Es kommt hier offensichtlich durch eine doppelte Stereodifferenzierung zu einer chiralen Übersteuerung der bevorzugten Cram-Selektivität des Aldehyds 3, da beide Reaktionspartner in optisch aktiver Form eingesetzt werden.

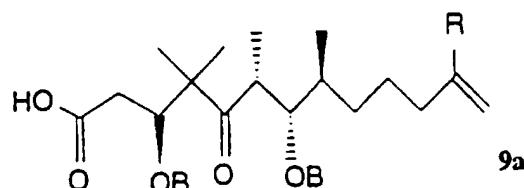
Die Erfindung betrifft also ein Verfahren zur Herstellung von Epitholon A oder B der allgemeinen Formel 1



worin R=Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten,
wobei ein Thiazolalkyldien-alkohol-derivat der Formel 4



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R=Wasserstoff oder Methyl
bedeuten,
verestert wird, der erhaltene Ester mittels einer Olefinmetathese in Gegenwart eines
Edelmetallkatalysators ringgeschlossen, gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen

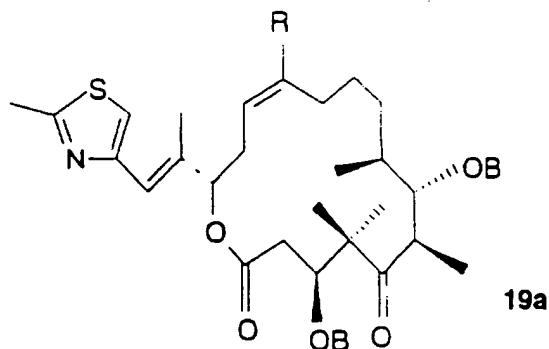
gespalten werden, die neu entstandene Doppelbindung epoxidiert wird und gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden.

Als Silylschutzgruppen **B** eignen sich in der Regel alle unterschiedlichen Trialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylschutzgruppen, insbesondere die tert.-Butyl-dimethyl-, Trimethylsilyl- und Diphenyl-tert.-butyl-silylgruppen.

Die Dervate **4a** und **9a** werden verestert, vorzugsweise durch Anwendung von DCCI/DMAP und der so erhaltene Ester mit den zwei endständigen Alkengruppen wird durch Olefinmetathese, vorzugsweise durch Anwendung von RuCl₂(=CHPh)(PCy₃)₂ (Grubbs-Katalysator) ringgeschlossen (J. Org. Chem. **1996**, 61, 3942 - 3943; Tetrahedron **1996**, 52, 7251 - 7264; J. Am. Chem. Soc., **1995**, 117, 12364 - 12365; J. Am. Chem. Soc., **1995**, 117, 2943 - 2944 und Tetrahedron Lett.; **1994**, 35, 3191 - 3194, J. Am. Chem. Soc., **1996**, 118, 6634 - 6640 und J. Am. Chem. Soc., **1995**, 118, 100 - 110.

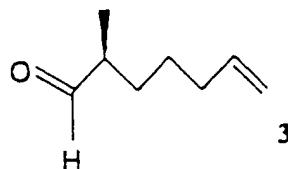
Die Epoxidierung der neu entstandenen Doppelbindung erfolgt vorzugsweise mittels Persäure, z. B. Perchlorsäuresäure, oder Peroxid, z. B. Cumolhydroperoxid oder Dimethyldioxiran.

Weiter beinhaltet die Erfindung Desoxy-epothilone gemäß allgemeiner Formel **19a**

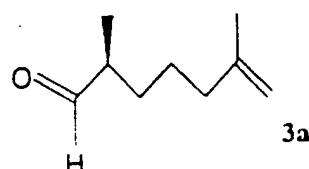


worin **B**= Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und **R**=Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on) **2**,
2-Methyl-6-heptenal **3**

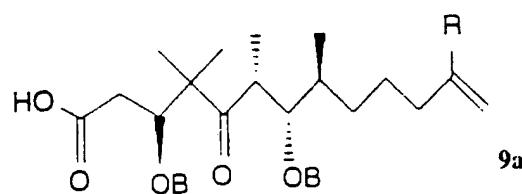
5



und 2,6-Dimethyl-6-heptenal 3a,



und Verbindungen der allgemeinen Formel 9a



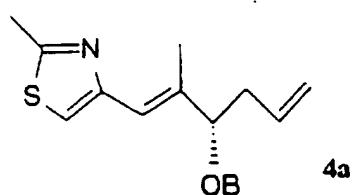
worin **B**=Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und

R=Wasserstoff oder Methyl,

bedeuten,

und die Bedeutung von **B** im Molekül unterschiedlich sein kann,

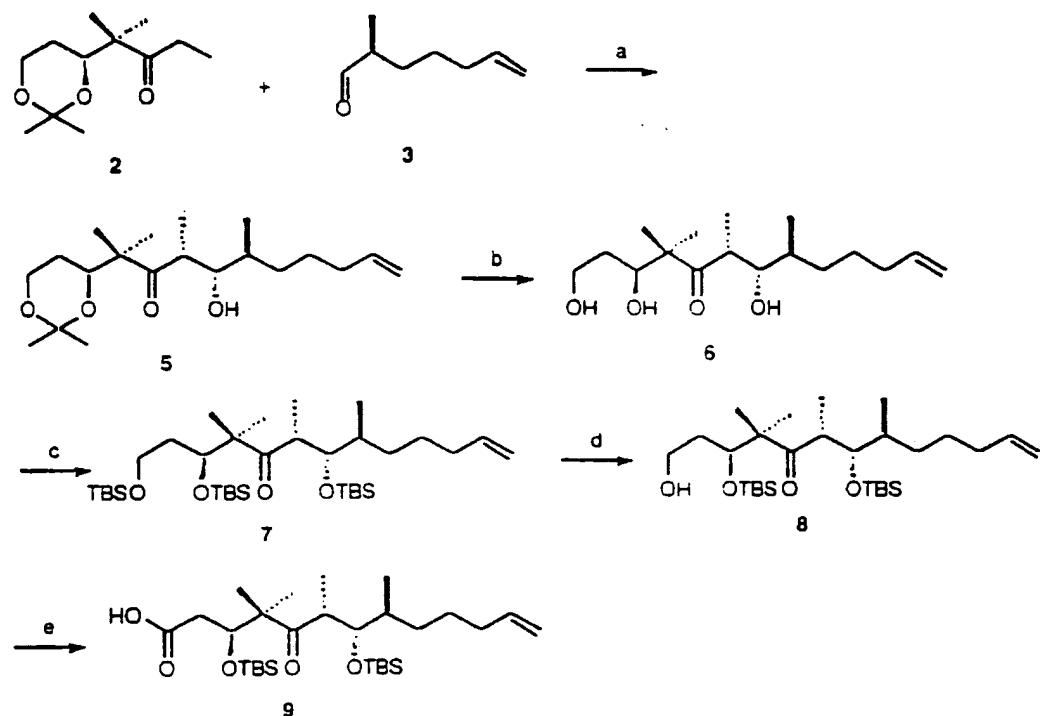
und Verbindungen der allgemeinen Formel 4a



worin

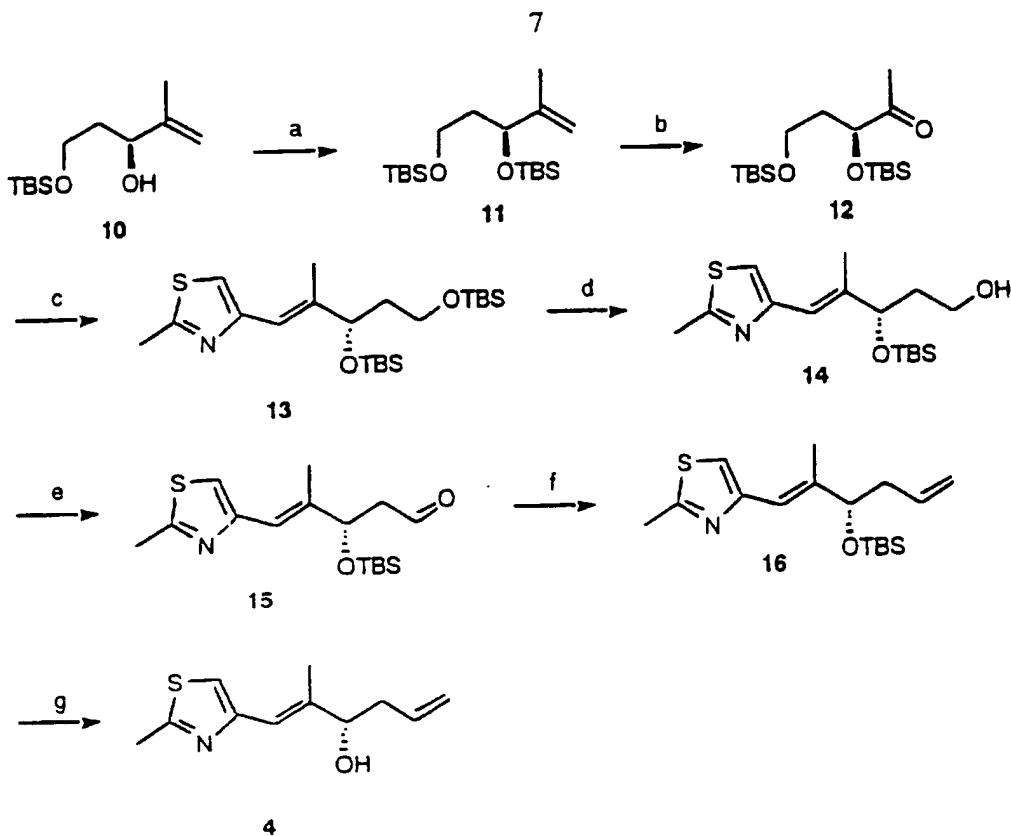
B=Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet und
(4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-

sowie Stereoisomere der beanspruchten Verbindungen.



Schema 2. a) LDA, THF, - 78 °C, 70%; b) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), MeOH, RT, 36 h, 88%; c) 12 Äq. *t*BuMe₂SiOTf (Tf = Trifluormethansulfonat), 6 Äq. 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, - 78 °C, 96%; d) 0.2 Äq. CSA (Camphersulfonsäure), MeOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 h, 82%; e) 11 Äq. Pyridiniumdichromat (PDC), DMF, RT, 36 h, 79%.

Die Spaltung des Acetonids 5 zum Triol 6 gelingt glatt in Gegenwart von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS). Eine sich anschließende Trisilylierung mit TBSOTf und Lutidin als Hilfsbase liefert die gewünschte Verbindung 7. Um die Oxidation zur Säure 9 zu ermöglichen, muß selektiv die primäre Silylgruppe abgespalten werden. Dies gelingt glatt in Gegenwart von Camphersulfonsäure (CSA) und generiert Verbindung 8. Eine abschließende Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC) produziert Fragment 9, welches die C1-C12-Untereinheit von 1 darstellt.

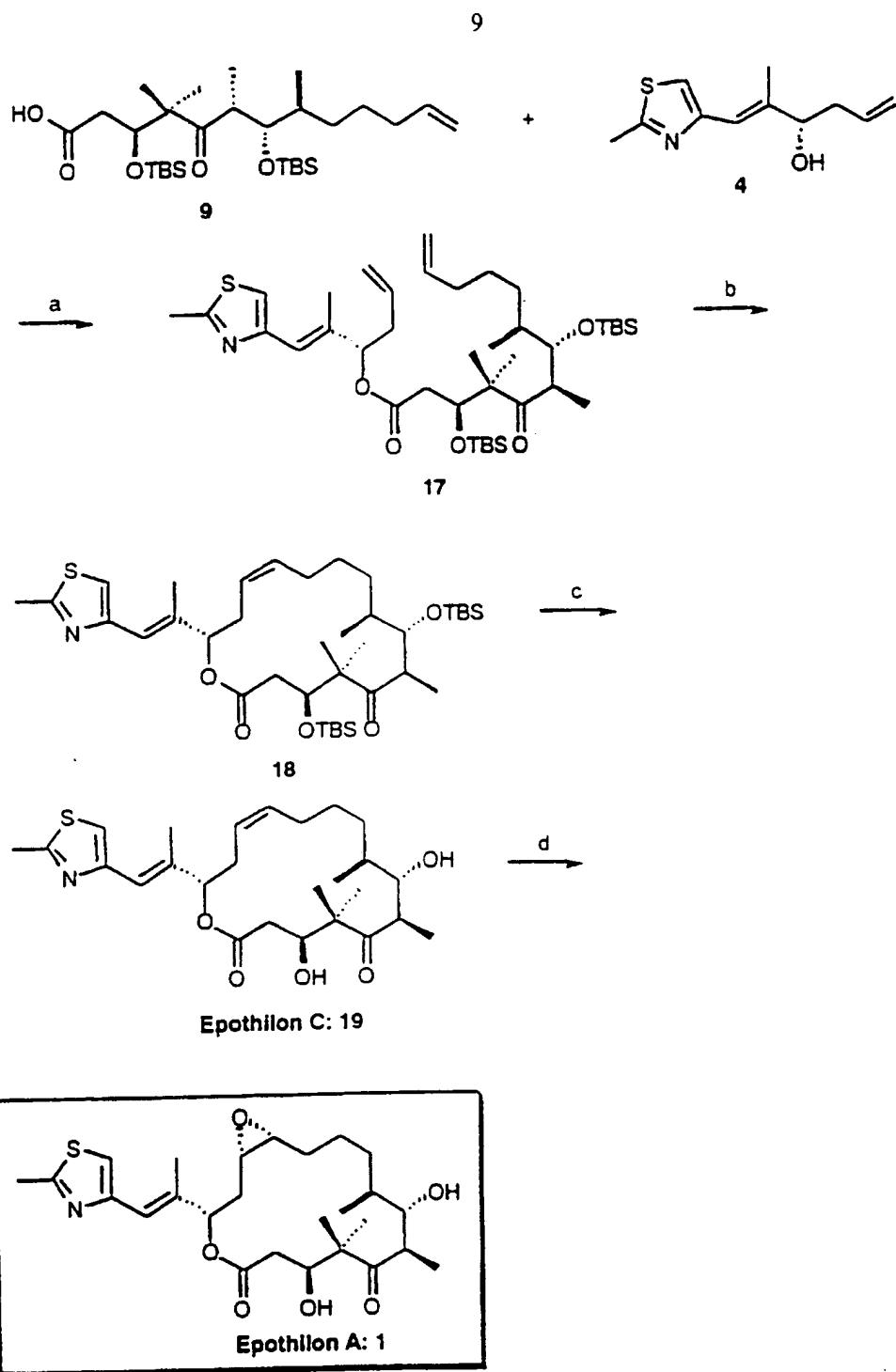


Schema 3. a) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 10 h, 98%; b) O₃, PPh₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 70%; c) 1.5 Åq. Diethyl (2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat, *n*BuLi, THF, -78 °C -> RT, 75%; d) HF, MeCN, einige Glassplitter, 0 °C, 87%; e) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 78%; f) 1.85 Åq. PPh₃MeBr/NaNH₂, THF, RT, 20 min., 83%; g) 2.5 Åq. Tetrabutylammoniumfluord (TBAF), Molsieb 4 A, THF, -78 °C -> RT, 99%.

Der über eine Sharpless Resolution zugängliche (S)-Alkohol **10** [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477] wurde zunächst mit TBSCl silyliert, anschließend zum Methylketon **12** ozonisiert und in einer stereoselektiven Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion zum tricyclischen Olefin **13** umgesetzt. Eine selektive Desilylierung mit HF in Acetonitril liefert Verbindung **14**. Die Desilylierung zu **14** funktioniert nur in Gegenwart einiger Glassplitter; offensichtlich wird die Reaktion durch H₂SiF₆ katalysiert. Dess-Martin Oxidation, gefolgt von einer Wittig-

Olefinierung generiert Verbindung **16**, die in einer abschließenden Desilylierung mit TBAF in THF Segment **4** liefert.

Die Veresterung der Bausteine **9** und **4** in Gegenwart von DCC und 4-DMAP erzeugt Verbindung **17**, welche in stereochemisch homogener Form isoliert wird.

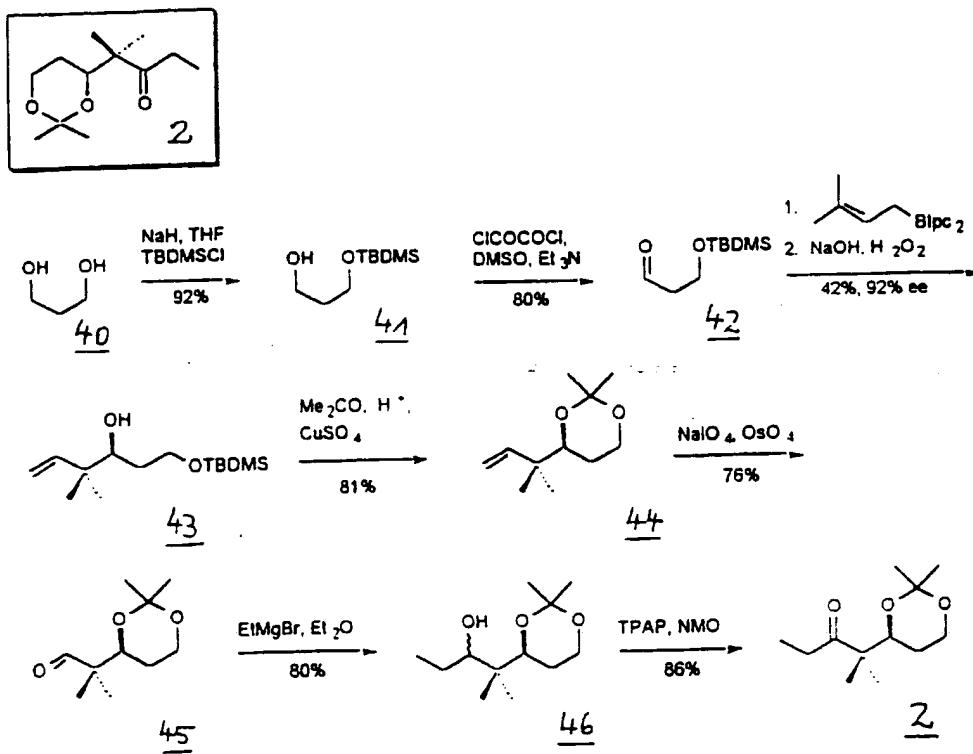


Schema 4. a) 1.3 eq. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 0.2 eq. 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP), CH_2Cl_2 , RT, 12 h, 80%; b) $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$, CH_2Cl_2 , RT, 12 h, 94% ($Z:E = 1:1$); c) HF, MeCN, Et_2O , RT, 12 h, 65%, d) Dimethyldioxiran, CH_2Cl_2 , -35°C , 2 h, 48%.

Ringschlußmetathese mit $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$ in CH_2Cl_2 liefert **18** als Diastereomerengemisch (*Z*:*E* = 1 : 1) in 94% Ausbeute. Den Abschluß der Totalsynthese bilden die Desilylierung mit HF in Acetonitril/Ether zu **19** und eine regio- und stereoselektive Epoxydierung mit Dimethyldioxiran zu **1**. Das Hauptprodukt dieser Reaktion ist (-)-Epothilon A, das chromatographisch und spektroskopisch mit einer authentischen Probe identisch ist.

Insgesamt wurde eine streng konvergente Synthese beschrieben, welche viele Optionen zu Analoga offenhält, was im Hinblick auf die biologische Aktivität bedeutsam ist. Die gesamte Synthese kommt mit einem Schutzgruppentyp aus (TBS), welche in selektiven Reaktionen geknüpft oder abgespalten werden. Die stereoselektive Aldolreaktion ist hoch und stellt ein weiteres beeindruckendes Beispiel der chiralen Übersteuerung der Aldehydselektivität mit einem chiralen Enolat dar. Die Ringschlußmetathese zu **18** gelingt in 94% isolierter Ausbeute, liefert jedoch ein 1 : 1 Gemisch der *Z*- und *E*-Isomere. Das biologisch deutlich wirksamere Epothilon B **1** (*R* = Me) ist über den gleichen Herstellungsweg zugänglich.

Herstellung von 2



Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 2

(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on)

[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1477].

Das 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal **42** wird ausgehend von Propan-1,3-diol **40** hergestellt, indem zunächst nach einer Methode von P.G. McDougal , J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3388-3390, zum 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanol **41** monosilyliert wird , das anschließend mit DMSO/ Oxalylichlorid zum Aldehyd **42** oxidiert wird (A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Csöregi, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1139-1148).

Darstellung von 1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,4-dimethyl-hex-5-en-3-ol **43**

(H.C. Brown, P.K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1215-1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat und P. Thirumalai, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 432-439)

Zu einer auf -25°C gekühlten Suspension von Ipc_2BH (7.34 mmol, hergestellt aus (-)-Pinen [99 %, 97 % ee] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5065-5069; H.C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 945-947) in 2.6 ml THF wird 500 mg (7.34 mmol, 1 equiv) 3-Methyl-1,2-butadien langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 6 h bei -25°C gerührt. Das THF wird anschließend abgepumpt bei RT (14 mm Hg/1 h), (0.5 mm/2h) und der Rückstand in 10.5 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und 1.382 g (7.34 mmol, 1 equiv) Aldehyd **42** zugetropft. Man löst 12 h bei -78°C röhren und lässt dann auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10.7 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt, danach mit 4.4 ml 30 %iger H_2O_2 -Lösung und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 15 ml H_2O und 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, Über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 2:1 gereinigt und man erhält 800 mg (3.098mmol) des Alkohol **43**, entsprechend einer Ausbeute von 42 %. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch GC-analytische Untersuchung der diastereomeren Verbindungen, die bei der Veresterung des Alkohols mit (1*R*)-(−)-Camphansäurechlorid erhalten werden und ergab einen ee-Wert von 92 %.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, FG = 258.47 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 145.69 (d), 112.27 (t), 78.52 (d), 63.29 (t), 41.19 (s), 33.39 (t), 25.89 (q), 22.85 (q), 22.43 (q), 18.17 (s), -5.52 (q)

Darstellung von 4-(1,1-Dimethyl-allyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 44

Es werden 278 mg (1.076 mmol) des Alkohols **43** in 13 ml Aceton gelöst und 200 mg (2.51 mmol, 2.3 equiv) wasserfreies CuSO₄ zugegeben. Dann werden 40 Tropfen einer Lösung von 0.1 ml Eisessig in 1 ml CH₂Cl₂ zugetropft und 12 h bei RT gerührt. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen lässt, wird weitere Säurelösung zugegeben, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und die wässrige Phase mit DE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 2:1 gereinigt. Man erhält 161 mg (0.87 mmol) des Acetonids **44** entsprechend einer Ausbeute von 81 %.

Allgemeine Daten: C₁₁H₂₀O₂, FG = 184.28 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 145.10 (d), 111.88 (t), 98.19 (s), 75.32 (d), 60.10 (t), 39.97 (s), 29.80 (q), 25.88 (t), 22.86 (q), 22.45 (q), 19.11 (q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyd 45

Es werden 286 mg (1.55 mmol) des Acetonids **44** in 18 ml THF gelöst und 14 ml wässriger Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Zu der kräftig gerührten Reaktionsmischung wird 400 µl (0.031 mmol, 0.02 equiv) OsO₄-Lösung (2.5 %ig in *tert*-Butanol) zugetropft. Nach 10 Minuten werden 996 mg (4.656 mmol, 3 equiv) NaIO₄ portionsweise über einen Zeitraum von 20 Minuten zugegeben. Die Mischung wird kräftig bei RT gerührt und nach 24 und 48 h jeweils weitere 332 mg (je 1.55 mmol, 2x1.0 equiv) NaIO₄ addiert. Nach 55 h werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 1:1 gereinigt. Man erhält 221 mg (1.19 mmol) des Aldehyds **45** entsprechend einer Ausbeute von 76 %.

Allgemeine Daten: C₁₀H₁₈O₃, FG = 186.25 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 206.09 (d), 98.43 (s), 72.94 (d), 59.75 (t), 48.84 (s), 29.57 (q), 25.57 (t), 18.96 (q), 18.62 (q), 16.46 (q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-ol 46

Eine Lösung von 268 mg (1.44 mmol) des Aldehyds 45 in 4 ml Diethylether wird bei 0 °C mit 528 µl (1.58 mmol, 1.1 equiv) einer 3 M Lösung von EtMgBr in Ether versetzt. Man lässt 2 h bei 0°C röhren, erwärmt auf RT und lässt eine weitere Stunde röhren. Zur Aufarbeitung wird mit ges. wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und dann soviel Wasser zugegeben bis der Niederschlag in Lösung geht. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 1:1 gereinigt. Man erhält 251 mg (1.16 mmol) des Alkohols 46, entsprechend einer Ausbeute von 80 %.

Allgemeine Daten: C₁₂H₂₄O₃, FG = 216.31 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): 98.41 (s), 79.95 (d), 76.65 (d), 60.10 (t), 40.60 (s).

Diastereomer 1: 30.04 (q), 25.73 (t), 24.64 (t), 20.03 (q), 19.25 (q), 15.99 (q), 11.67 (q)

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): 98.57 (s), 78.85 (d), 76.46 (d), 60.08 (t), 39.93 (s),

Diastereomer 2: 30.02 (q), 25.41 (t), 25.08 (t), 20.85 (q), 20.30 (q), 18.90 (q), 11.95 (q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 2:

W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, *J. Chem. Soc.,*

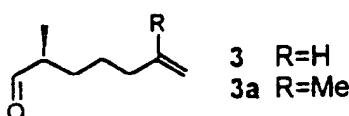
Chem. Commun. 1987, 1625-1627

Es werden 70 mg (0.32 mmol) des Alkohols 46 in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und 6 4 Å Molsiebkugeln und 66 mg (0.48 mmol, 1.5 equiv) 4-Methylmorpholin N-oxid (NMO) zugegeben. Nach 10 Minuten Röhren werden 6 mg Tetrapropylammonium-perruthenoat(VII) (TPAP) (0.016 mmol, 0.05 equiv) addiert und 4 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt und direkt säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 1:1 gereinigt. Man erhält 60 mg (0.28 mmol) des Ethylketons 2, entsprechend einer Ausbeute von 86 %.

Allgemeine Daten: C₁₂H₂₂O₃, FG = 214.30 g/mol

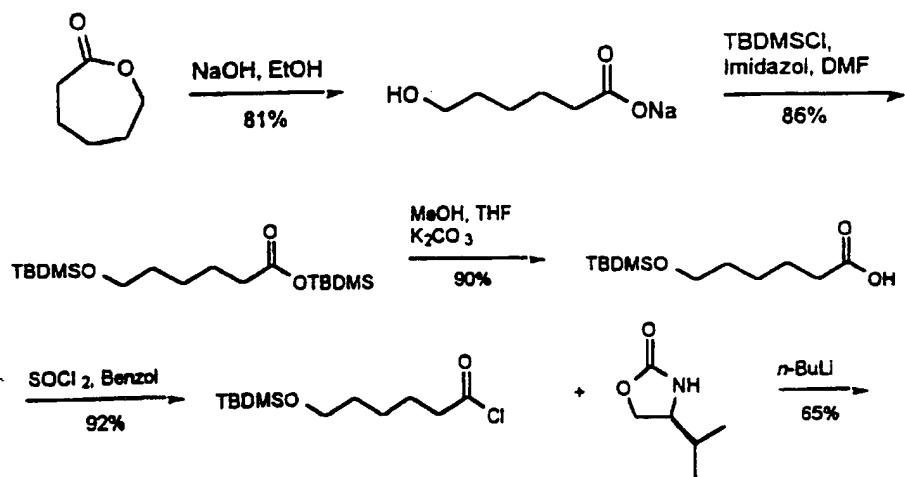
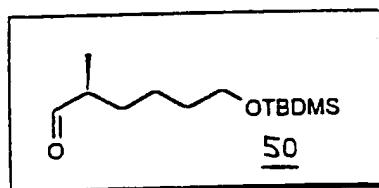
13C-NMR (100 MHz, C₆D₆): 213.23 (s), 98.42 (s), 74.18 (d), 59.82 (t), 50.44 (s), 31.70 (t), 30.03 (q), 25.55 (t), 20.97 (q), 19.35 (q), 19.04 (q), 8.16 (q)

Synthese von 2-Methyl-6-heptenal 3 und 3a

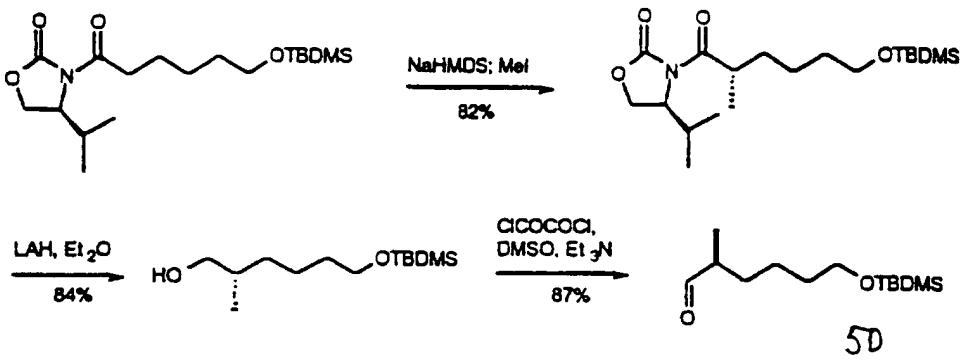


Die Herstellung erfolgt in Anlehnung zur Synthese von 6-tert.-

Butyldimethylsilyloxy-2-methyl-hexanal **50** [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1477].



16



Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Segment 3:

Das Natrium-6-hydroxyhexanoat wird nach einer Vorschrift von Wulff, Krüger und Röhle *Chem. Ber.* 1971, 104, 1387-1399 aus ω -Caprolacton hergestellt.

Darstellung von 6-[*tert*-Butyldimethylsilyloxy]-hexansäuresilylester

Eine Mischung aus 2.00 g (12.97 mmol) des Natrium-6-hydroxyhexanoats, 25 ml DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 equiv) TBDMScI und 5.3 g (77.85 mmol, 6 equiv) Imidazol wird 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird flashfiltriert und anschließend mit Pentan:DE = 4:1 säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhält 3.99 g (11.1 mmol) der bissilylierten Verbindung 6-[*tert*-Butyldimethylsilyloxy]-hexansäuresilylester, entsprechend einer Ausbeute von 85 %.

Allgemeine Daten: C₁₈H₄₀O₃Si₂, FG = 360.69 g/mol

13C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q)

Darstellung von 6-[*tert*-Butyldimethylsilyloxy]-hexansäure

nach D.R. Morton, J.L. Thompson, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2102-2106.

Eine Lösung von 3.25 g (9.02 mmol) der bissilylierten Verbindung 6-[*tert*-Butyldimethylsilyloxy]-hexansäuresilylester in 130 ml Methanol und 44 ml THF wird mit einer Lösung von 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 equiv) K₂CO₃ in 44 ml H₂O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird das Volumen der Reaktionslösung im Vakuum auf ein Viertel reduziert. Man verdünnt mit 130 ml ges. NaCl-Lösung und stellt mit 1 M KHSO₄-Lösung auf pH 4-5 ein. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 2.01 g (8.17 mmol) von 6-[*tert*-Butyldimethylsilyloxy]-hexansäure, entsprechend einer Ausbeute von 90 %.

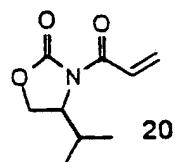
Allgemeine Daten: C₁₂H₂₆O₃Si, FG = 246.42 g/mol
13C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q),
 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q)

Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorid

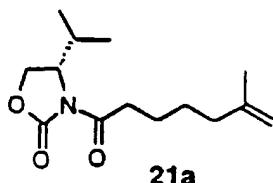
J. Tanaka, *Bull. Chem. Jpn.* 1992, 65, 2851-2853.

Eine Lösung von 0.5 g (2.03 mmol) 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure in 4 ml Benzol wird mit 362 mg (3.04 mmol, 1.5 equiv) SOCl₂ versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Um das überschüssige SOCl₂ aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wird der Rückstand wieder mit Benzol versetzt und erneut abdestilliert. Man erhält 494 mg (1.865 mmol, 92%) des 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorids. Dieses Rohprodukt wird ohne Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

*(*S*)-4-Isopropyl-3-propenoyl-oxazolidin-2-on **20**



Darstellung in Anlehnung an: D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisha *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1238; A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 1185. Zu einer Lösung von 1,299 g (10.0 mmol) (*S*)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on in 15 ml absolutem THF werden bei -78 °C langsam 6,88 ml einer 1,6M Lösung von *n*-BuLi in Hexan (11.0 mmol) gegeben. Man röhrt die Lösung 30 min bei -78 °C, gibt tropfenweise 1,22 ml (15.0 mmol) Acrylsäurechlorid hinzu, läßt auf Raumtemperatur kommen und hydrolysiert mit 50 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung. Es wird dreimal mit je 50 ml Et₂O extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Et₂O (10:1) erhält man 1,63 g (8.9 mmol, 89%) **20**.

(S)-4-Isopropyl-3-(6-methylhept-6-enyl)-oxazolidin-2-on 21a

Darstellung in Anlehnung an:

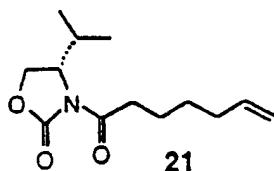
A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1185

47 mg (1.9 mmol) Mg-Drehspäne werden bei Raumtemperatur (bzw. unter gelegentlichem Erwärmen) in 1,5 ml absolutem THF mit 283 mg (1.9 mmol) 4-Brom-2-methyl-1-butene gerührt, bis alles Mg in Lösung gegangen ist. Diese Grignard-Lösung wird bei -30 °C mit einer Suspension von 197 mg (1.00 mmol) CuBr-Me₂S in 1,5 ml absolutem THF versetzt. Man röhrt 30 min bei dieser Temperatur, gibt 117 mg (0.64 mmol) **20** in 2 ml absolutem THF hinzu, röhrt 16 h bei -10 °C und hydrolysiert mit 10 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung. Es wird dreimal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Et₂O (15:1) erhält man 128 mg (0.51 mmol, 79%) **21a**.

Hept-6-enoylchlorid

Eine Lösung von 2.58 g (20.13 mmol) Hept-6-ensäure in 10 ml CH₂Cl₂ wird mit 5,11 g (40.26 mmol, 2 eq.) Oxalylchlorid versetzt, dann 1 h bei RT und 1 h bei 40°C gerührt. Man lässt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel bei 5 mbar ab. Man erhält 2.95 g (20.13 mmol, 100%) des Säurechlorids. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Allgemeine Daten: C₇H₁₁ClO, FG = 146.62 g/mol

(S)-3-Hept-6-enoyl-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 21

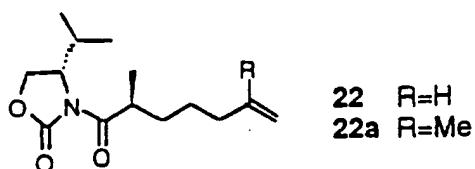
A. Gonzalez, *Synth. Comm.* 1991, 21, 1353-1360

Eine Lösung von 2.08 g (16.10 mmol, 1 eq.) (4S)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on in 15 ml THF wird auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit 11.6 ml (18.52 mmol, 1.15 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi-Lösung in Hexan versetzt. Anschließend wird bei -78 °C eine Lösung von 2.95 g (20.13 mmol, 1.25 eq.) Hept-6-enoylchlorid in 10 ml THF zugegeben. Man lässt auf RT erwärmen und gießt die Reaktionslösung auf gesättigte NaCl-Lösung. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit PE : DE = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 3.55 g (14.82 mmol, 92%) des Oxazolidinons 21 als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C₁₃H₂₁NO₃, FG = 239.31 g/mol

(4S, 2'S)-4-Isopropyl-3-(2-methyl-hept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 22

analog Darst. 25 und

(4S, 2'S)-4-Isopropyl-3-(2,6-dimethylhept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 22a

D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761

Es werden 9.02 ml (9.02 mmol, 1.15 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.88 g (7.84 mmol) Oxazolidinon 21 in 8 ml THF versetzt. Man lässt 1 h bei -78°C röhren, addiert 5.57 g (39.22 mmol, 5 equiv) Mel gelöst in 2 ml THF und lässt für 4 h bei -78°C röhren. Anschließend wird mit ges. NH₄Cl-Lösung quenched, mit Diethylether

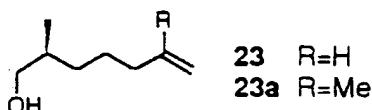
extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit PE : DE = 4 : 1 gereinigt. Man erhält 1.51 g (5.96 mmol, 76%) der methylierten Verbindung 22.

Allgemeine Daten: C₁₄H₂₃NO₃, FG = 253.34 g/mol

Verbindung 22a wird analog hergestellt. Aus 2,03 g (8.0 mmol) 21a erhält man 1,56 g (5.84 mmol, 73%) 22a.

(S)-2-Methyl-hept-6-en-1-ol 23 und

(S)-2,6-Dimethylhept-6-en-1-ol 23a



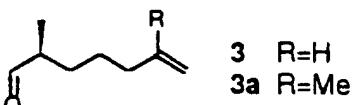
D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 738 mg (2.91 mmol) der methylierten Verbindung 22 in 10 ml Diethylether werden langsam 5.83 ml (5.83 mmol, 2 eq.) einer 1 M Suspension von LAH in Diethylether zugegeben. Es wird gequencht durch die Zugabe von 221 ml Wasser, 221 ml 15%iger wässriger NaOH-Lösung und 663 ml Wasser. Anschließend wird über Celite mit Diethylether flashfiltriert und säulenchromatographisch mit Pentan : DE = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 299 mg (2.33 mmol, 80%) des Alkohols 23 als farblose Flüssigkeit.

Allgemeine Daten: C₈H₁₆O, FG = 128.21 g/mol

Verbindung 23a wird analog hergestellt. Aus 748 mg (2.80 mmol) 22a erhält man 331 mg (2.32 mmol, 83%) 23a.

(S)-2-Methyl-hept-6-enal 3 und (S)-2,6-Dimethylhept-6-enal 3a



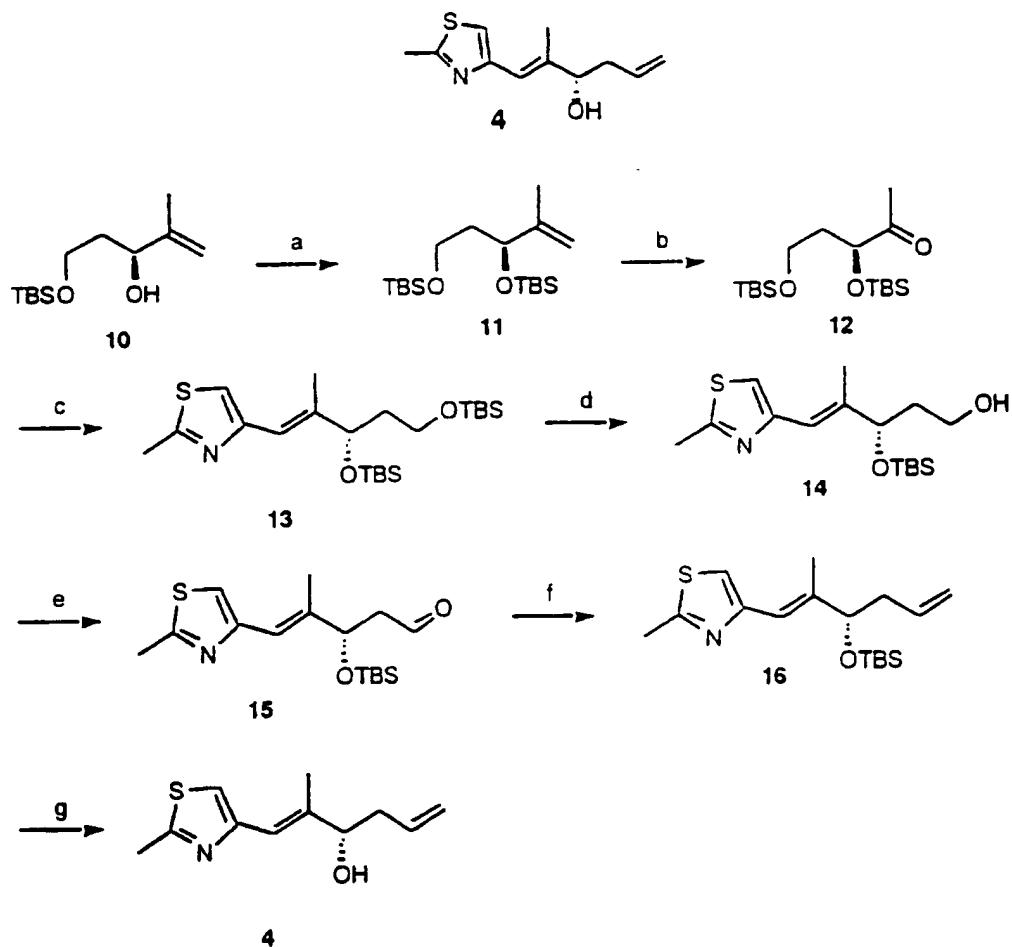
Eine Lösung von 295 mg Alkohol 23 (2.30 mmol) in 5 ml CH₂Cl₂ wird mit 1.269 g (2.99 mmol, 1.3 eq.) Dess-Martin-Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) versetzt und 25 Minuten bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird ein Volumenequivalent Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄

getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan : DE = 10 : 1 gereinigt. Man erhält 224 mg (1.77 mmol, 77%) des Aldehyds als farblose Flüssigkeit.

Allgemeine Daten: C₈H₁₄O, FG = 126.20 g/mol

Verbindung 3a wird analog hergestellt. Aus 284 mg (2.00 mmol) 23a erhält man 199 mg (1.42 mmol, 71%) 3a.

Herstellung von 4:



Synthese von Segment 4:**3-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal**

Synthese durch Monosilylierung von 1,3-Propandiol und anschließende Swern-Oxidation des entstandenen 3-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanols .

Allgemeine Daten: C₉H₂₀O₂Si; FG=188.36; CAS-Nr. [89922-82-7]

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): d=202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q)

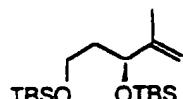
1-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 10

Zu 443 mg Mg-Drehspänen (18.2 mmol) und 1.5 ml abs. THF unter N₂ werden 0.2 ml 2-Brompropen gegeben, so daß die Reaktion anspringt. Es wird unter gelegentlicher Kühlung eine Lösung von 1.7 ml 2-Brompropen (insgesamt 22 mmol) in 6 ml abs. THF langsam zugetropft, bis alle Mg-Späne gelöst sind. Zu der noch warmen Mischung wird eine Lösung von 2.862 g 1 (15.2 mmol) in 6 ml abs. THF getropft. Es wird 6 h bei RT gerührt. Danach gibt man 25 ml ges. NH₄Cl-Lsg. zu der Reaktionslösung und läßt 10 Min. röhren. Die Mischung wird in 30 ml ges. NH₄Cl-Lsg. gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit ges. NH₄Cl-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über MgSO₄, engt im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Ether:Pantan = 1:6).

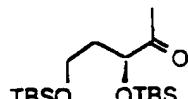
Man erhält 2.749 g 2 (11.9 mmol; 79% d. Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C₁₂H₂₆O₂Si; FG=230.43

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): d=147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q), -5.53 (q)

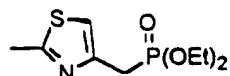
(S)-1,3-Di-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-4-methyl-4-penten 11

Zu einer Lösung von 1,173 g (4.83 mmol) (S)-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-4-methyl-4-penten-3-ol 10 und 855 mg (12.56 mmol, 2.6 eq) Imidazol in 15,0 ml absolutem DMF werden 946 mg (6.28 mmol, 1.3 eq) *tert*-Butyldimethylchlorsilan gegeben. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 50 ml einer wäßrigen 1M KHSO₄-Lösung und extrahiert viermal mit je 50 ml Et₂O. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et₂O (20:1) flash-chromatographiert. Alternativ zu dieser wäßrigen Aufarbeitung kann die Reaktionsmischung unmittelbar chromatographiert werden. Nach beiden Aufarbeitungsvarianten erhält man 1,643 g (4.73 mmol, 98%) 11.

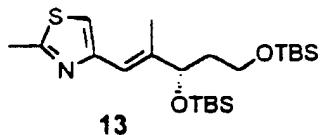
(S)-3,5-Di-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-pentan-2-on 12

12

Ozon in O₂ wird bei -78 °C durch eine Lösung von 1,610 g (4.67 mmol) 11 in 200 ml absolutem Dichlormethan geleitet (Trockeneis/Aceton-Kältebad). Wenn dünnenschicht-chromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung 11 nicht mehr nachzuweisen ist, werden 3,89 g (14.83 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt, und das Kältebad wird entfernt. Man lässt den Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur kommen und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Flash-Chromatographie des Rückstandes durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/ Et₂O (50:1) liefert 1,135 g (3.27 mmol, 70%) 12.

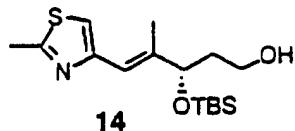
Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat

Die Herstellung erfolgt ausgehend vom literaturbekannten 4-Chlormethyl-2-methylthiazol analog der Vorschrift für 4-Brommethyl-2-methylthiazol. Aus 7,381 g (50 mmol) 4-Chlor-methyl-2-methylthiazol erhält man 9,971 g (40 mmol, 80%) Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat.

(S,E)-4-[3,5-Di-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-pent-1-enyl]-2-methyl-thiazol 13

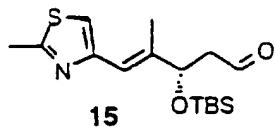
Zu einer Lösung von 1,170 g (4.70 mmol) Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat in 15 ml absolutem THF werden bei -78 °C 2,94 ml n-BuLi (1,6 M Lösung in Hexan) getropft. Man lässt 45 min bei -78 °C röhren und tropft dann langsam eine Lösung von 1,135 g (3.27 mmol) 12 in 10 ml absolutem THF zu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und führt noch 12 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und viermal mit je 80 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/ Dichlormethan (2:3) flash-chromatographiert. Man erhält 1,090 g (2.47 mmol, 75%) 13.

(S,4E)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol 14



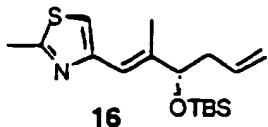
Eine Lösung von 442 mg (1.0 mmol) 13 in 40 ml Acetonitril wird bei -20 °C tropfenweise mit 0,45 ml Fluorwasserstoffsäure (40 %) versetzt. Nach Zugabe von einigen Glassplittern bzw. 0,045 ml Hexafluorokieselsäure (30 %) röhrt man bei 0 °C, bis dünnenschichtchromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung 13 nicht mehr nachzuweisen ist. Die Reaktionsmischung wird mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und viermal mit je 80 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et₂O flash-chromatographiert. Man erhält 284 mg (0.87 mmol, 87%) 14.

(S,4E)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-enal 15



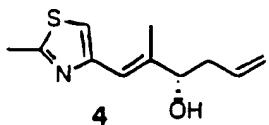
Eine Suspension von 478 mg (1.127 mmol, 1.3 eq) Dess-Martin-Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) in 5,6 ml absolutem CH₂Cl₂ wird mit einer Lösung von 284 mg (0.87 mmol) 14 in 5,0 ml absolutem CH₂Cl₂ versetzt und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et₂O (4:1) flash-chromatographiert. Man erhält 222 mg (0.68 mmol, 78%) 15.

(S,E)-4-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hexa-1,5-dienyl]-2-methyl-thiazol 16



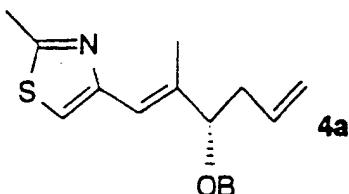
440 mg (1.06 mmol, 1.85 eq) einer Mischung äquimolarer Mengen von Natriumamid und Methyltriphenylphosphoniumbromid werden 30 min bei Raumtemperatur in 4,0 ml absolutem THF gerührt. Man fügt eine Lösung von 185 mg (0.57 mmol) 15 in 5,0 ml absolutem THF hinzu, röhrt noch 20 min, versetzt mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und extrahiert viermal mit je 30 ml Et₂O. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et₂O (20:1) flash-chromatographiert. Man erhält 151 mg (0.47 mmol, 83%) 16.

2-Methyl-1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-hexa-1,5-dien-3-ol 4

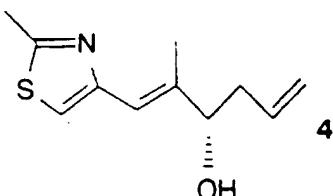


1,18 ml (1.18 mmol, 2.5 eq) einer 1M TBAF-Lösung in THF werden in 10 ml absolutem THF 20 min mit aktivierter Molsieb 4Å bei Raumtemperatur gerührt, um restliches Wasser der TBAF-Lösung zu binden. Zu der resultierenden wasserfreien TBAF-Lösung wird bei -78 °C tropfenweise eine Lösung von 151 mg (0.47 mmol) 16 gegeben. Man lässt langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysiert mit 50 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung, wenn dünnenschichtchromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung 16 nicht mehr nachzuweisen ist. Es wird dreimal mit je 50 ml Et₂O extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Et₂O (20:1) erhält man 97 mg (0.465 mmol, 99%) 4.

Die Darstellungen von Verbindungen der allgemeinen Formel 4a



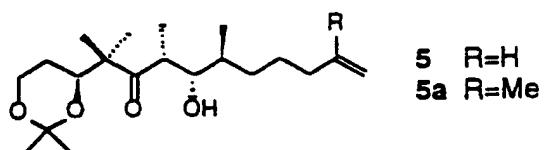
(B steht für Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe; z. B. Trialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylschutzgruppen, insbesondere tert.-Butyl-dimethyl-, Trimethylsilyl- und Diphenyl-tert.-butyl-silylgruppen) erfolgt aus



durch Anwendung konventioneller Schutzgruppentechnik der Veretherung, siehe auch (D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477).

Darstellung von 5 und Verbindungen der allgemeinen Formel 9a

(4'S,4R,5S,6S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undec-10-en-3-on 5 und
(4'S,4R,5S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6,10-tetramethyl-undec-10-en-3-on 5a
analog Schema 2.



C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe
J. Org. Chem. 1980, 45, 1066

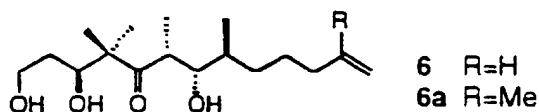
Zu einer Lösung von 153 mg (1.509 mmol, 0.98 eq.) in 1.5 ml THF werden bei 0°C 943 Mikroliter (1.509 mmol, 0.98 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi in Hexan

getropft und 30 Minuten gerührt, bevor dann auf -78°C heruntergekühlt wird. Nun werden 330 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-on **2**, gelöst in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Lösung wird 1 h bei -78°C gerührt. Anschließend werden 194 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-Methyl-hept-6-enal **3** zugetropft und 45 Minuten bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht und auf RT erwärmt. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 369 mg (1.084 mmol, 70%) des Aldolprodukts **5** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C₂₀H₃₆O₄, FG = 340.50 g/mol

Verbindung **5a** wird analog hergestellt. Aus 238 mg (1.70 mmol) **3a** erhält man 386 mg (1.09 mmol, 64%) **5a**.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on **6**
und (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-on
6a

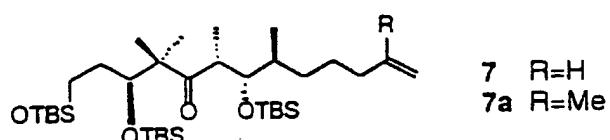


L. A. Paquette, D. R. Sauer, D. G. Cleary, M. A. Kinsella, C. M. Blackwell, L. G. Anderson *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7375-7387. Eine Lösung von 100 mg (0.294 mmol) des Aldolprodukts **5** in 14 ml MeOH wird mit 95 mg (0.378 mmol, 1.3 eq.) PPTS versetzt, 36 h bei RT gerührt und dann durch die Zugabe von 33 Tropfen gesättigter NaHCO₃-Lösung gequencht. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Es wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Diethylether gereinigt. Man erhält 78 mg (0.260 mmol, 88%) des Triols **6** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C₁₇H₃₂O₄, FG = 300.44 g/mol

Verbindung 6a wird analog hergestellt. Aus 96 mg (0.270 mmol) 5a erhält man 77 mg (0.246 mmol, 91%) 6a.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Tri-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on 7 und (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Tri-(*tert*-Butyldimethyl-silyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-on 7a



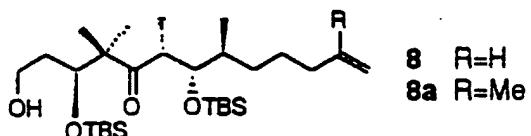
Yuanwei Chen, Pierre Vogel, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 2487-2496

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 225 mg (0.749mmol) des Triols 6 in 13 ml CH₂Cl₂ werden langsam 963 mg (8.99 mmol, 12 eq.) 2,6-Lutidin und 1188 mg (4.49 mmol, 6eq.) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat zugetropft. Man lässt 30 Minuten bei -78°C und 3 h bei 0°C röhren und quencht mit gesättigter NaHCO₃-Lösung. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 30 : 1 gereinigt. Man erhält 462 mg (0.719 mmol, 96%) des trisilylierten Produkts 7 als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C₃₅H₇₄O₄Si₃, FG = 643.22 g/mol

Verbindung 7a wird analog hergestellt. Aus 204 mg (0.650 mmol) 6a erhält man 423 mg (0.644 mmol, 99%) 7a.

(3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8-tetra-methyl-tridec-12-en-5-on 8 und (3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(*tert*-Butyldimethyl-silyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8,12-penta-methyl-tridec-12-en-5-on 8a



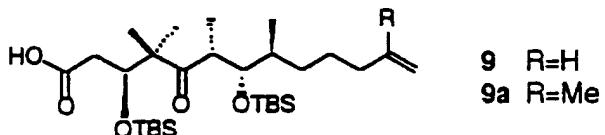
K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao

J. Am. Chem. Soc. **1992**, *114*, 7935. Eine Lösung von 156 mg (0.243 mmol) der trisilylierten Verbindung 7 in 6.5 ml MeOH und 6.5 ml CH₂Cl₂ wird auf 0°C gekühlt und es werden 11 mg Camphersulfonsäure (0.0485 mmol, 0.2 eq.) addiert. Nach 5 h Rühren bei 0°C wird durch die Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung gequenched. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 105 mg (0.199 mmol, 82%) des Alkohols 8 als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C₂₉H₆₀O₄Si₂, FG = 528.96 g/mol

Verbindung 8a wird analog hergestellt. Aus 152 mg (0.232 mmol) 7a erhält man 101 mg (0.186 mmol, 80%) 8a.

(3S,6R,7S,8S)-3,7-Di-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure 9 und (3S,6R,7S,8S)-3,7-Di-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure 9a



E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399-402

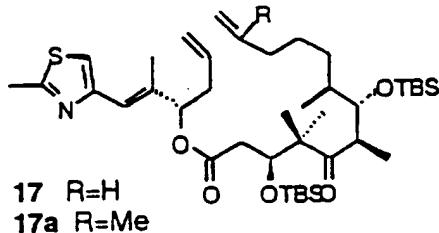
Zu einer Lösung von 303 mg (0.573 mmol) Alkohol 8 in 6 ml DMF werden bei 0°C 2371 mg (6.30 mmol, 11eq.) PDC gelöst in 3 ml DMF zugetropft. Man lässt 36 h bei RT röhren und gießt dann in 50 ml gesättigte NaCl-Lösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der

Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 247 mg (0.455 mmol, 79%) der Säure **9** als farbloses Öl. Allgemeine Daten: C₂₉H₅₈O₅Si₂, FG = 542.94 g/mol, Verbindung **9a** wird analog hergestellt. Aus 320 mg (0.590 mmol) **8a** erhält man 273 mg (0.490 mmol, 83%) **9a**.

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-3,7-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl-ester

17 und

*(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-3,7-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,4,6,8,12-penta-methyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl-ester **17a**

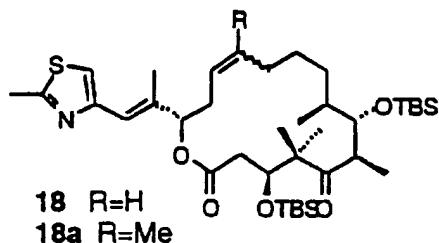


Veresterung nach B. Neises, W. Steglich *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556. Eine Lösung von 145 mg (0.268 mmol) Säure **9**, 56 mg (0.268 mmol) Alkohol **4** und 6,5 mg (0.0536 mmol, 0.2 eq) DMAP in 1,5 ml absolutem CH₂Cl₂ wird bei 0 °C mit 72 mg (0.348 mmol, 1.3 eq) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man röhrt 10 min bei 0 °C und 12 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie des Rückstandes mit Pentan/Et₂O (20:1) werden 157 mg (0.214 mmol, 80%) des Esters **17** erhalten.

* Die Darstellung von Ester **17a** erfolgt analog. Aus 167 mg (0.30 mmol) **9a** und der äquimolaren Menge **4** erhält man 166 mg (0.222 mmol, 74%) **17a**.

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,16*S*,13*Z*)-4,8-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9-tetra-methyl-16-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 18 und

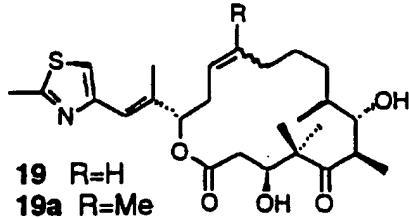
***(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,16*S*,13*Z*)-4,8-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9,13-penta-methyl-16-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 18a**



Eine Ar-gesättigte Lösung von 49,3 mg (0.0671 mmol) des Esters **17** in 33,5 ml absolutem CH₂Cl₂ (entsprechend einer Substratkonzentration von 0.002 M) wird mit mit 3,3 mg (6 mol-%) Cl₂[Ru=CHPh](PCy₃)₂ (Cy=Cyclohexyl) 16 h unter einer Argon-Atmosphäre gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie des Rückstandes mit Pentan/Et₂O (20:1) werden 44 mg (0.0630 mmol, 94%) der Verbindung **18** als 1:1- Gemisch mit seinem *E*-Isomeren erhalten.
*** 49,0 mg (0.068 mmol, 68%) eines Gemisches aus **18a** und seinem *E*-Isomeren werden analog aus 74,8 mg (0.100 mmol) **17a** erhalten.**

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,16*S*,1*Z*)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9-tetra-methyl-16-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 19 ("Epothilon C") und

***(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,16*S*,13*Z*)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-penta-methyl-16-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 19a ("Epothilon D")**

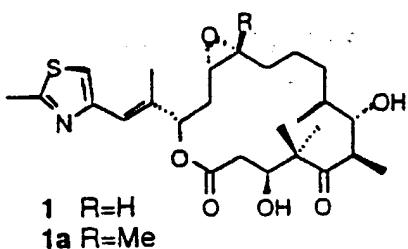


Eine Lösung von 35,3 mg (0.05 mmol) **18** (*Z,E*-Gemisch 1:1) in 2,4 ml Acetonitril/Et₂O (1:1) wird bei 0 °C tropfenweise mit 0,27 ml Fluorwasserstoffsäure (40 %) versetzt. Nach Zugabe von einigen Glassplittern bzw. 0,027 ml

Hexafluorokieselsäure (30 %) röhrt man 17 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und dreimal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et₂O flash-chromatographiert. Man erhält 16,5 mg (0.0325 mmol, 65%) **19** als 1:1-Z,E-Gemisch.

* 20,7 mg (0.042 mmol, 70%) **19a** (als Z,E-Gemisch) werden analog aus 43,2 mg (0.06 mmol) **18a** erhalten.

Epothilon A **1** und *Epothilon B **1a**



Eine Lösung von 14,3 mg (0.03 mmol) **19** (1:1-Z,E-Gemisch) in 2,5 ml CH₂Cl₂ wird bei

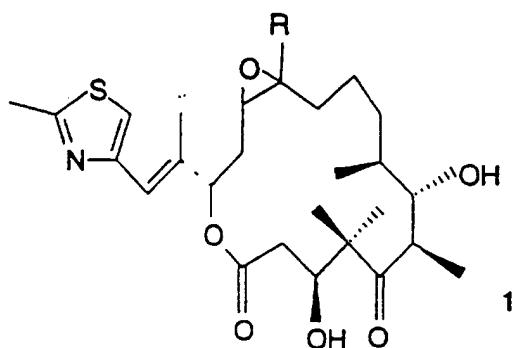
-35 °C unter Röhren tropfenweise mit 0,36 ml (0.035 mmol, 1.2 eq) einer frisch hergestellten Lösung von Dimethyldioxiran in Aceton versetzt. Man röhrt 2 h bei -35 °C, versetzt dann mit 5 ml einer 10%igen wäßrigen Lösung von Eisen(II)-sulfat und extrahiert dreimal mit je 10 ml CH₂Cl₂. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et₂O flash-chromatographiert. Man erhält 7,1 mg (0.0144 mmol, 48%) **Epothilon A**.

* 6,2 mg (0.0123 mmol, 41%) **Epothilon B** werden analog aus 14,8 mg (0.03 mmol) **19a** erhalten.

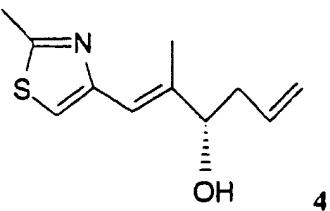
Die Erfindung betrifft auch Stereoisomere der Verbindungen gemäß der Ansprüche, wie diese üblicherweise innerhalb der Synthese anfallen.

Patentansprüche

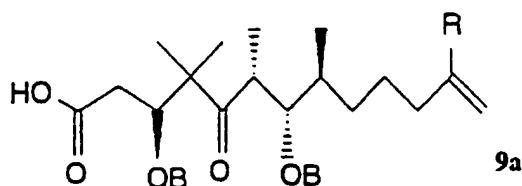
1.) Verfahren zur Herstellung von Epitholon A oder B der allgemeinen Formel 1



worin R=Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, daß
ein Thiazolalkyldien-alkohol-derivat der Formel 4



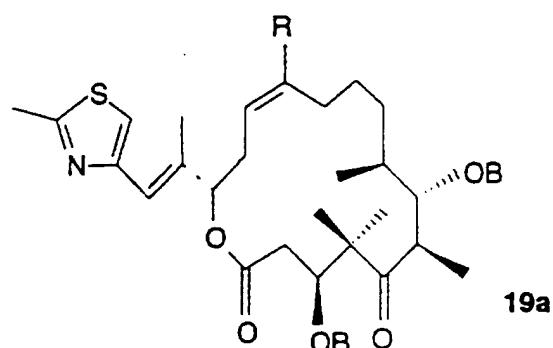
mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R=Wasserstoff oder Methyl
bedeuten,

verestert wird, der erhaltene Ester mittels einer Olefinmetathese in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators ringgeschlossen, gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden, die neu entstandene Doppelbindung epoxidiert wird und gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden.

2.) Desoxy-epothilone gemäß allgemeiner Formel 19a

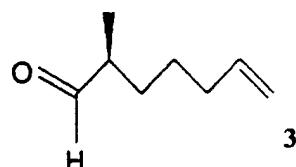


worin **B**= Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und

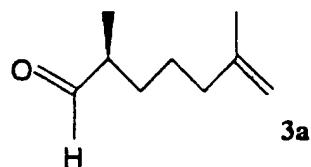
R=Wasserstoff oder Methyl
bedeuten,

3.) 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 2

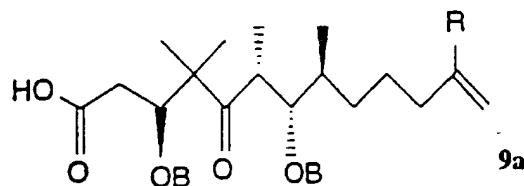
4.) 2-Methyl-6-heptenal 3



5.) 2,6-Dimethyl-6-heptenal 3a

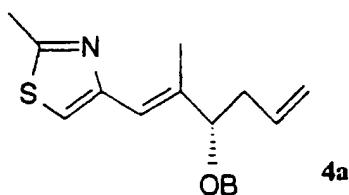


6.) Verbindungen der allgemeinen Formel 9a



worin **B**= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R=Wasserstoff oder Methyl,
bedeuten,
und die Bedeutung von **B** im Molekül unterschiedlich sein kann.

7.) Verbindungen der allgemeinen Formel 4a



worin

B=Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe bedeutet.

8.) (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-
undecan-3-on 5

9.) Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6	C07D493/04	C07C47/21	C07D319/06	C07D277/24	C07C59/01
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 6 C07D					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category	Citation or document, with indication, where appropriate, of the relevant passage				Relevant to claim No.
Y	ACC.CHEM.RES., vol. 28, 1995. pages 446-452. XP002035670 GRUBBS.R.H. ET AL.: "Ring-Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis" * see in particular page 2450, right-hand column, reaction 9 and following discussion see the whole document ---				1
Y	WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;CIBA GEIGY AG (CH)) 27 May 1993 cited in the application see the whole document ---				2,9
					-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.			<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <ul style="list-style-type: none"> 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 					
Date of the actual completion of the international search 21 July 1997			Date of mailing of the international search report 02.09.97		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 3818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tl. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016			Authorized officer Stellmach, J		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00111

C(Oneself) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J.ANTIBIOT., vol. 49, no. 6, June 1996, pages 560-563, XP002035370 GERTH,K. ET AL: "Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" see the whole document ---	2,9
Y	CANCER RES., vol. 55, 1 June 1995, BALTIMORE, pages 2325-2333, XP002035371 BOLLAG,M.D. ET AL.: "Epothilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with A Taxol-like Mechanism of Action" cited in the application see the whole document ---	2,9
X	J.ORG.CHEM., vol. 38, 1973, WASHINGTON, pages 2136-2143, XP002035671 MEYERS,A.I. ET AL.: * see page 2140, right-hand column, example 34 * see the whole document ---	4
Y	HELV.CHIM.ACTA., vol. 4, 1983, BASEL, pages 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN,W. ET AL: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-on, ein Stoffwechselprodukt von Stryptomyces fimbriatus" * see page 1254, example 8 * see the whole document ---	2,7
A	CHEM.BER., vol. 100, 1967, WEINHEIM, pages 720-735, XP002035673 NERDEL,F. ET AL.: "Hepten-(6)-Säuren und Bicyclo[3.3.1]- bzw. -[3.2.0]heptanone-(6)" see the whole document ---	4,5
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 23/24, January 1997, WEINHEIM, pages 2801-2803, XP002035359 BALOG,A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" * see page 2803, scheme 4, examples 19, 11, 23 * see the whole document ---	1-9
1		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00111

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	J.AM.CHEM.SOC., vol. 119, no. 11, 1997, WASHINGTON, pages 2733-2734, XP002035373 MENG,D. ET AL.: "Remote Effects in Macrolide Formation through Ring-Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners" " see page 2733, connection 2Z, as well as page 2734, right-hand column, scheme 4 * see the whole document ---	1,2,9
P,X	TETRAHEDRON LETT., vol. 38, no. 12, 1997, OXFORD, pages 2061-2064, XP002035674 TAYLOR,R.E. ET AL.: "Towards the Synthesis of Epothilone A : Enantioselective Preparation of the Thiazole Sidechain and Macrocyclic Ring Closure " * see page 2062, fig.1, examples C13-C19, as well as page 2063, scheme IV * see the whole document ---	1,3,7
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 36, no. 1/2, 1997, WEINHEIM, pages 166-168, XP002035364 YANG,Z. ET AL.: "Total synthesis of Epothilone A : The Olefine Metathesis Approach" * see page 166, examples 6, 10 as well as page 167, examples 6,10,11 * see the whole document ---	1-9
P,Y	LIEBIGS ANN.CHEM., December 1996, WEINHEIM, pages 2135-2140, XP002035675 BLECHERT,S. ET AL.: "Synthesis of (-)-StreptenoI A,(1-)-StreptenoI B, C and D" see the whole document ---	8
P,Y	J.ORG.CHEM., vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 7998-7999, XP002035361 MENG,D. ET AL: "Studies toward a Syntesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereocchemical Relationships" see the whole document ---	1-9
1	---	-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00111

C(Commissione) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	J.ORG.CHEM., vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 8000-8001, XP002035362 BERTINATO,P. ET AL.: "Studies toward the Synthesis of Epothilone A: Stereocontrolled Assembly of the Acyl Region and Models for Macrocyclisation" see the whole document ----	1-9
P,Y	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 20, November 1996, WEINHEIM, pages 2399-2401, XP002035372 NICOLAOU,K.C.ET AL.: "An Approach to Epothilones Based on Olefin Methathesis" * see page 2400, examples 6,8 as well as scheme 3 * see the whole document ----	1-9
E	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;HOEFFLE GERHARD (DE); KIFFE MICHAEL (D) 29 May 1997 see the whole document -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 97/00111

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9310121 A	27-05-93	DE 4138042 A AU 2943792 A	27-05-93 15-06-93
WO 9719086 A	29-05-97	DE 19542986 A	22-05-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00111

A.	KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES				
IPK 6	C07D493/04	C07C47/21	C07D319/06	C07D277/24	C07C59/01

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ACC.CHEM.RES., Bd. 28, 1995, Seiten 446-452, XP002035670 GRUBBS,R.H. ET AL.: "Ring-Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis" * siehe insbesondere Seite 2450, rechte Spalte, Reaktion 9 und folgende Diskussion * siehe das ganze Dokument --- WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;CIBA GEIGY AG (CH)) 27.Mai 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument --- -/-/	1
Y		2,9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit herührend betrachtet werden 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
---	--

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21.Juli 1997	02.09.97

Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde Europäischer Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Stellmach, J
--	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00111

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	J.ANTIBIOT., Bd. 49, Nr. 6, Juni 1996, Seiten 560-563, XP002035370 GERTH,K. ET AL: "Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" siehe das ganze Dokument ---	2,9
Y	CANCER RES., Bd. 55, 1.Juni 1995, BALTIMORE, Seiten 2325-2333, XP002035371 BOLLAG,M.D. ET AL.: "Epothilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with A Taxol-like Mechanism of Action" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	2,9
X	J.ORG.CHEM., Bd. 38, 1973, WASHINGTON, Seiten 2136-2143, XP002035671 MEYERS,A.I. ET AL.: * siehe Seite 2140, rechte Spalte, Beisp. 34 * siehe das ganze Dokument ---	4
Y	HELV.CHIM.ACTA., Bd. 4, 1983, BASEL, Seiten 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN,W. ET AL: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-on, ein Stoffwechselprodukt von Stryptomyces fimbriatus" * siehe Seite 1254, Beispiel 8 * siehe das ganze Dokument ---	2,7
A	CHEM.BER., Bd. 100, 1967, WEINHEIM, Seiten 720-735, XP002035673 NERDEL,F. ET AL.: "Hepten-(6)-Säuren und Bicyclo[3.3.1]- bzw. -[3.2.0]heptanone-(6)" siehe das ganze Dokument ---	4,5
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 35, Nr. 23/24, Januar 1997, WEINHEIM, Seiten 2801-2803, XP002035359 BALOG,A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" * siehe Seite 2803, Schema 4, Beispiele 19,11,23 * siehe das ganze Dokument ---	1-9
1	-/-	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen PCT/DE 97/00111

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Takte	Betr. Anspruch Nr.
P,X	J.AM.CHEM.SOC., Bd. 119, Nr. 11, 1997, WASHINGTON, Seiten 2733-2734, XP002035373 MENG,D. ET AL.: "Remote Effects in Macrolide Formation through Ring-Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners" * siehe Seite 2733, Verbindung 22, sowie Seite 2734, rechte Spalte, Scheme 4 * siehe das ganze Dokument ---	1,2,9
P,X	TETRAHEDRON LETT., Bd. 38, Nr. 12, 1997, OXFORD, Seiten 2061-2064, XP002035674 TAYLOR,R.E. ET AL.: "Towards the Synthesis of Epothilone A : Enantioselective Preparation of the Thiazole Sidechain and Macrocyclic Ring Closure" * siehe Seite 2062, Fig. 1, Beisp. C13-C19 sowie Seite 2063, Scheme IV * siehe das ganze Dokument ---	1,3,7
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 36, Nr. 1/2, 1997, WEINHEIM, Seiten 166-168, XP002035364 YANG,Z. ET AL.: "Total synthesis of Epothilone A : The Olefine Metathesis Approach" * siehe Seite 166, Beisp. 6, 10 sowie Seite 167, Beisp. 6,10,11 * siehe das ganze Dokument ---	1-9
P,Y	LIEBIGS ANN.CHEM., Dezember 1996, WEINHEIM, Seiten 2135-2140, XP002035675 BLECHERT,S. ET AL.: "Synthesis of (-)-Streptenol A,(1-)-Streptenol B, C and D" siehe das ganze Dokument ---	8
P,Y	J.ORG.CHEM., Bd. 61, Nr. 23, 1996, WASHINGTON, Seiten 7998-7999, XP002035361 MENG,D. ET AL: "Studies toward a Syntesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereocchemical Relationships" siehe das ganze Dokument ---	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 97/00111

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Beschriftung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	J.ORG.CHEM.,. Bd. 61, Nr. 23, 1996, WASHINGTON, Seiten 8000-8001, XP002035362 BERTINATO,P. ET AL.: "Studies toward the Synthesis of Epothilone A: Stereocontrolled Assembly of the Acyl Region and Models for Macrocyclisation" siehe das ganze Dokument ---	1-9
P,Y	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 35, Nr. 20, November 1996, WEINHEIM, Seiten 2399-2401, XP002035372 NICOLAOU,K.C.ET AL.: "An Approach to Epothilones Based on Olefin Methathesis" * siehe Seite 2400, Beisp. 6, 8 sowie Scheme 3 * siehe das ganze Dokument ----	1-9
E	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;HOEFLER GERHARD (DE); KIFFE MICHAEL (D) 29.Mai 1997 siehe das ganze Dokument -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00111

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9310121 A	27-05-93	DE 4138042 A AU 2943792 A	27-05-93 15-06-93
WO 9719086 A	29-05-97	DE 19542986 A	22-05-97

PCT

WORLD ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International Office



INTERNATIONAL PATENT APPLICATION PUBLISHED
UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International Classification⁶: C07D 493/04, C07C 47/21, C07D 319/06, 277/24, C07C 59/01</p>		A1	<p>(11) International Publication No.: WO 98/08849 (43) International Disclosure Date: March 5, 1998</p>
<p>(21) International Filing No.: PCT/DE97/00111 (22) International Filing Date: January 15, 1997 (30) Priority Date: 196 36 343.8 August 30, 1996 DE 196 45 361.5 October 28, 1996 DE 196 45 362.3 October 28, 1996 DE</p>		<p>(81) Designated Nations: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p>	
<p>(71) Applicant (for all designated nations except the U.S.): NOVARTIS AG, 215 CH-4058 Basel, Switzerland. (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (only for the U.S.): Dieter SCHINZER [Germany/Germany], Neuköllnstrasse 33, D-38108 Braunschweig (Germany); Anja LIMBERG [Germany/Germany], Autorstrasse 1a, D-38102 Braunschweig (Germany); Oliver M. BÖHM [Germany/Germany], Kreuzstrasse 109, D-38118 Braunschweig (Germany); Armin BAUER [Germany/Germany], Spielmannstrasse 16, D-38106 Braunschweig (Germany); Martin CORDES [Germany/Germany], Alte Wiegk Ring 12, D38106 Braunschweig (Germany).</p>		<p>Published <i>With the International Search Report.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD OF PRODUCING EPOTHILONES AND INTERMEDIATE PRODUCTS OBTAINED DURING THE PRODUCTION PROCESS</p> <p>(57) Abstract [insert English]</p>			

FOR INFORMATIONAL PURPOSES ONLY

Codes used to define PCT countries added to page 1 of the pamphlet of unexamined international applications according to the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LT	Lithuania	SN	Senegal
AM	Armenia	FI	Finland	LU	Luxembourg	SZ	Swaziland
AT	Austria	FR	France	LV	Latvia	TD	Chad
AU	Australia	GA	Gabon	MC	Monaco	TG	Togo
AZ	Azerbaijan	GB	Great Britain	MD	Moldova	TJ	Tajikistan
BA	Bosnia-Herzegovina	GE	Georgia	MG	Madagascar	TM	Turkmenistan
BB	Barbados	GH	Ghana	MK	Macedonia, former Yugoslavia Republic	TR	Turkey
BE	Belgium	GN	Guinea	ML	Mali	TT	Trinidad & Tobago
BF	Burkina Faso	GR	Greece	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MR	Mauritania	UG	Uganda
BJ	Benin	IE	Ireland	MW	Republic of Malawi	US	United States of America
BR	Brazil	IL	Israel	MX	Mexico	UZ	Republic of Uzbekistan
BY	Belarus	IS	Iceland	NE	Niger	VN	Vietnam
CA	Canada	IT	Italy	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CF	Central African Republic	JP	Japan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CG	People's Republic of Congo	KE	Kenya	NZ	New Zealand		
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	PL	Poland		
CI	Ivory Coast	KP	Democratic People's Republic of Korea	PT	Portugal		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	RO	Romania		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RU	Russian Federation		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	SD	Sudan		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SE	Sweden		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SG	Singapore		
DK	Denmark	LR	Liberia	SI	Slovenia		
EE	Estonia	LS	Lesotho	SK	Slovak Republic		

**Method of Producing Epothilones and Intermediate Products
Obtained During the Production Process**

This invention relates to methods of producing epothilones and intermediate products within the process.

Epothilones **1** (DE 41 38 042 C2) are a new class of tubulin-stabilizing natural substances with a taxol-like effect. Their cytotoxic effect with respect to drug-resistant tumor cell lines is of enormous importance for a potential application in cancer therapy [G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.*, **1996**, *108*, 1671; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567; D. Schinzer, "Epothilones – New Promising Microtubule-stabilizing Natural Products with Taxol-like Biological Activity", *Eur. Chem. Chron.*, **1996**, *1*, 7; D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325].

Epothilones **1** (A: R = H, B: R = Me) have recently been isolated from mycobacteria and are accessible by fermentation. Due to their very interesting biological properties, synthesis of epothilones is of enormous importance. The object of this invention is total synthesis of epothilones A and B **1**.

[insert]

[Olefin metathesis, epoxidation; Esterification; Aldol reaction]

Scheme 1. Retrosynthetic analysis.

[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 1477]

Epothilones **1** are accessible from the three building blocks **2**, **3** and **4** in a convergent reaction process. As shown by the retrosynthesis in scheme 1, the building blocks **2** and **3** are linked in a stereoselective aldol reaction. Esterification with fragment **4** yields the almost completely functionalized fragment **17**, which is cyclized to deoxyepothilone A **19** in a ring closure metathesis. Finally, subsequent epoxidation yields **1**. The key step in this synthesis is the stereoselective aldol reaction of fragments **2** and **3** (accessible from heptanoic acid, which is commercially available). Under kinetically controlled reaction conditions in the presence of LDA, only the desired compound **5** having the four correctly positioned asymmetry centers is obtained in 70% yield. Evidently due to a double stereodifferentiation, there is a chiral overriding

of the preferred Cram selectivity of aldehydes **3** because both reactants are used in an optically active form.

This invention thus relates to a method of synthesis of epothilone A or B of general formula **1**

[insert 1]

where **R** = hydrogen (**A**) or a methyl group (**B**), where a thiazole alkyldiene alcohol derivative of formula **4**

[insert 4]

is esterified with a carboxylic acid of general formula **9a**

[insert 9a]

where **B** = benzyl, tetrahydropyranyl and/or a silyl protective group and

R = hydrogen or methyl.

Ring closure is performed on the resulting ester by olefin metathesis in the presence of a noble metal catalyst, the hydroxyl protective groups are optionally cleaved, the newly formed double bond is epoxidized and the hydroxyl protective groups are optionally split off.

As a rule, all the different trialkyl and diarylalkylsilyl protective groups are suitable as silyl protective groups **B**, in particular *tert*-butyldimethyl, trimethylsilyl and diphenyl-*tert*-butylsilyl groups.

Derivatives **4a** and **9a** are esterified, preferably by using DCCI/DMAP, and ring closure is performed on the resulting ester with the two terminal alkene groups by olefin metathesis, preferably by using RuCl₂ (= CHPh)(PCy₃)₂ (Grubbs catalyst) (*J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3942-3943; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 7251-7264; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 12364-12365; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2943-2944 and *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3191-3194, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6634-6640 and *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *118*, 100-110).

Epoxidation of the newly formed double bond is preferably performed by using a per acid, e.g., perchloric acid [sic] or a peroxide, e.g., cumene hydroperoxide or dimethyldioxirane.

This invention also includes deoxyepothilones according to general formula **19a**

[insert 19a]

where **B** = hydrogen, benzyl, *p*-methoxybenzyl, tetrahydropyranyl and/or a silyl protective group and **R** = hydrogen or methyl,

(2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-one) **2**,
2-methyl-6-heptenal **3**

[insert 3]

and 2,6-dimethyl-6-heptenal **3a**

[insert 3a]

and compounds of general formula **9a**

[insert 9a]

where **B** = benzyl, tetrahydropyranyl and/or a protective silyl group and
R = hydrogen or methyl,

and **B** may have various meanings in the molecule,

and compound of general formula **4a**

[insert 4a]

where

B = hydrogen, benzyl, *p*-methoxybenzyl, tetrahydropyranyl or a protective silyl group and
(4*S*,6*S*)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy,

as well as stereoisomers of the claimed compounds.

[insert]

Scheme 2. a) LDA, THF, -78°C, 70%; b) pyridinium *p*-toluene sulfonate (PPTS), MeOH, RT, 36 h, 88%; c) 12 eq. *t*-BuMe₂SiOTf (Tf = trifluoromethane sulfonate), 6 eq. 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78°C, 96%; d) 0.2 eq. CSA (camphor sulfonic acid), MeOH, CH₂Cl₂, 0°C, 5 h, 82%; e) 11 eq. pyridinium dichromate (PDC), DMF, RT, 36 h, 79%.

Cleavage of the acetonide **5** to form the triol **6** proceeds smoothly in the presence of pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS). Subsequent trisilylation with TBSOTf and lutidine and an auxiliary base yields the desired compound **7**. To permit oxidation to form acid **9**, the primary silyl group must be cleaved selectively. This proceeds smoothly in the presence of camphor sulfonic acid (CSA) and generates compound **8**. Subsequent oxidation with pyridinium dichromate (PDC) produces fragment **9**, which constitutes the C1-C12 subunit of **1**.

[insert]

Scheme 3. a) TBSCl, imidazole, DMF, RT, 10 h, 98%; b) O₃, PPh₃, CH₂Cl₂, -78°C, 70%; c) 1.5 eq. diethyl (2-methylthiazol-4-yl) methane phosphonate, *n*-BuLi, THF, -78°C → RT, 75%; d) HF, MeCN, a few glass splinters, 0°C, 87%; e) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 78%; f) 1.85 eq. PPh₃MeBr/NaNH₂, THF, RT, 20 min, 83%; g) 2.5 eq. tetrabutyl ammonium fluoride (TBAF), molecular sieve 4 Å, THF, -78°C → RT, 99%.

The (S)-alcohol **10** which is accessible via a Sharpless resolution [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 1477] was first silylated with TBSCl, then ozonized to produce methyl ketone **12** and reacted in a stereoselective Horner-Wadsworth-Emmons reaction to form the tricyclic olefin **13**. Selective desilylation with HF in acetonitrile yields compound **14**. Desilylation to form **14** functions only in the presence of some glass splinters; the reaction is evidently catalyzed by H₂SiF₆. Dess-Martin oxidation followed by a Wittig olefination produces compound **16**, which yields segment **4** in a subsequent desilylation with TBAF in THF.

Esterification of the building blocks **9** and **4** in the presence of DCC and 4-DMAP creates compound **17**, which is isolated in a stereochemically homogeneous form.

[insert]

Epothilone C: 19

Epothilone A: 1

Scheme 4. a) 1.3 eq. dicyclohexyl carbodiimide (DCC), 0.2 eq. 4-dimethylaminopyridine (4-DMAP), CH₂Cl₂, RT, 12 h, 80%; b) Cl₂[RuCHPh](PCy₃)₂, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 94% (Z:E = 1:1); c) HF, MeCN, Et₂O, RT, 12 h, 65%; d) dimethyldioxirane, CH₂Cl₂, -35°C, 2 h, 48%.

Ring closure metathesis with $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$ in CH_2Cl_2 yields **18** as a diastereomer mixture ($Z:E = 1:1$) in 94% yield. Desilylation with HF in acetonitrile/ether to yield **19** and regioselective and stereoselective epoxidation with dimethyldioxirane to **1** form the end of the total synthesis. The main product of this reaction is ($-$)-epothilone **A**, which is identical to an authentic specimen both chromatographically and spectroscopically.

On the whole, a strictly convergent synthesis has been described, offering many options for analogs, which is important with respect to the biological activity. The entire synthesis uses only one type of protective group (TBS), which is removed or split off in selective reactions. The stereoselective aldol reaction is high and is another impressive example of the chiral overriding of the aldehyde selectivity with a chiral enolate. The ring closure metathesis to **18** gives a 94% isolated yield, but provides a 1:1 mixture of the *Z* and *E* isomers. Epothilone B **1** ($R = \text{Me}$), which is much more effective biologically, is accessible over the same synthesis pathway.

Synthesis of **2**

[insert]

Procedures for synthesis of segment 2

(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-one)

[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 1477].

The 3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]propanal **42** is synthesized by starting with propane-1,3-diol **40**; first monosilylation is performed according to a method described by P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3388-3390 to yield 3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanol **41**, which is then oxidized with DMSO/oxalyl chloride to yield the aldehyde **42** (A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Csöregi, U. Hacksell, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1139-1148).

Synthesis of 1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4,4-dimethylhex-5-en-3-ol **43**

(H. C. Brown, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1215-1218; P. K. Jadhav, K. S. Bhat and P. Thirumalai, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 432-439)

500 mg (7.34 mmol, 1 eq.) of 3-methyl-1,2-butadiene is added slowly by drops to a suspension of Ipc_2BH in 2.6 mL THF cooled to -25°C (7.34 mmol Ipc_2BH , synthesized from (-)-pinene [99%,

97% ee] H. C. Brown, M. C. Desai, P. K. Jadhav, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5065-5069; H. C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 945-947), and the reaction mixture is stirred for 6 hours at -25°C. THF is pumped out at RT (14 mm Hg, 1 h) (0.5 mm, 2 h) and the residue is dissolved in 10.5 mL diethyl ether. The solution is cooled to -78°C and 1.382 g (7.34 mmol, 1 eq.) aldehyde **42** is added by drops. The mixture is stirred for 12 hours at -78°C and then allowed to warm up to RT. The reaction mixture is combined with 10.7 mL 3N NaOH solution, then with 4.4 mL 30% H₂O₂ solution and heated for 2 hours at reflux. The organic phase is separated, washed with 15 mL H₂O and 15 mL saturated NaCl solution, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by column chromatography with pentane/ether = 2:1, yielding 800 mg (3.098 mmol) of the alcohol **43**, corresponding to a yield of 42%. The enantiomer excess was determined by GC analysis of the diastereomer compounds obtained by esterification of the alcohol with (1R)-(-)-camphanic acid chloride, yielding an ee value of 92%.

General data: C₁₄H₃₀O₂Si, mol. wt. = 258.47 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 145.69 (d), 112.27 (t), 78.52 (d), 63.29 (t), 41.19 (s), 33.39 (t), 25.89 (q), 22.85 (q), 22.43 (q), 18.17 (s), -5.52 (q)

Synthesis of 4-(1,1-dimethylallyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane **44**

278 mg (1.076 mmol) of the alcohol **43** is dissolved in 13 mL acetone and 200 mg (2.51 mmol, 2.3 eq.) anhydrous CuSO₄ is added. Then 40 drops of a solution of 0.1 mL glacial acetic acid are added by drops to 1 mL CH₂Cl₂ and the mixture is stirred for 12 hours at RT. If educt can still be detected by thin layer chromatography, more of the acid solution is added until the reaction is complete. For workup, the reaction mixture is poured onto saturated NaHCO₃, and the aqueous phase is extracted with DE. The combined organic phases are dried over MgSO₄ and concentrated in a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane:ether = 2:1, yielding 161 mg (0.87 mmol) of the acetonide **44**, corresponding to a yield of 81%.

General data: C₁₁H₂₀O₂, mol. wt. = 184.28 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 145.10 (d), 111.88 (t), 98.19 (s), 75.32 (d), 60.10 (t), 39.97 (s), 29.80 (q), 25.88 (t), 22.86 (q), 22.45 (q), 19.11 (q)

Synthesis of 2(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl propionaldehyde **45**

286 mg (1.55 mmol) of the acetonide **44** is dissolved in 18 mL THF and 14 mL aqueous phosphate buffer, pH 7, is added. To the well-stirred reaction mixture is added 400 μ L (0.031 mmol, 0.02 eq.) OsO₄ solution (25% in *tert*-butanol) by drops. After 10 minutes 996 mg (4.656 mmol, 3 eq.) in NaIO₄ is added by portions over a period of 20 minutes. The mixture is stirred vigorously at RT and after 24 and 48 hours an additional 332 mg (1.55 mmol each, 2 \times 1.0 eq.) NaIO₄ is added each time. After 55 hours the phases are separated, the aqueous phase extracted with ether, the combined organic phases dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by column chromatography with pentane:DE = 1:1, yielding 221 mg (1.19 mmol) of the aldehyde **45**, corresponding to a yield of 76%.

General data: C₁₀H₁₈O₃, mol. wt. = 186.25 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 206.09 (d), 98.43 (s), 72.94 (d), 59.75 (t), 48.84 (s), 29.57 (q), 25.57 (t), 18.96 (q), 18.62 (q), 16.46 (q)

Synthesis of 2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-ol **46**

A solution of 268 mg (1.44 mmol) of the aldehyde **45** in 4 mL diethyl ether is mixed at 0°C with 528 μ L (1.58 mmol, 1.1 eq.) of a 3M solution of EtMgBr in ether. The mixture is agitated for two hours at 0°C, heated to RT and left to agitate for one more hour. For workup, it is combined with a saturated aqueous NH₄Cl solution, and then enough water is added until the precipitate goes into solution. The aqueous phase is extracted with ether, and the combined organic phases are dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by column chromatography with pentane:ether = 1:1, yielding 251 mg (1.16 mmol) of the alcohol **46**, corresponding to an 80% yield.

General data: C₁₂H₂₄O₃, mol. wt. = 216.31 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): 98.41 (s), 79.95 (d), 76.65 (d), 60.10 (t), 40.60 (s)

Diastereomer 1: 30.04 (q), 25.73 (t), 24.64 (t), 20.03 (q), 19.25 (q), 15.99 (q), 11.67 (q)

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): 98.57 (s), 78.85 (d), 76.46 (d), 60.08 (t), 39.93 (s)

Diastereomer 2: 30.02 (q), 25.41 (t), 25.08 (t), 20.85 (q), 20.30 (q), 18.90 (q), 11.95 (q)

Synthesis of 2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-one **2**:

W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1625-1627

70 mg (0.32 mmol) of the alcohol **46** is dissolved in 5 mL CH₂Cl₂ and six 4 Å molecular sieve beads and 66 mg (0.48 mmol, 1.5 eq.) 4-methylmorpholine N-oxide (NMO) are added. After stirring for 10 minutes, 6 mg tetrapropyl ammonium perruthenoate (VII) (TPAP) (0.016 mmol, 0.05 eq.) is added and the mixture is stirred for 4 hours at RT. Then the reaction mixture is concentrated on a rotary evaporator and purified directly by column chromatography with pentane/ether = 1:1, yielding 60 mg (0.28 mmol) of ethyl ketone **2**, corresponding to a yield of 86%.

General data: C₁₂H₂₂O₃, mol. wt. = 214.30 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): 213.23 (s), 98.42 (s), 74.18 (d), 59.82 (t), 50.44 (s), 31.70 (t), 30.03 (q), 25.55 (t), 20.97 (q), 19.35 (q), 19.04 (q), 8.16 (q)

Synthesis of 2-methyl-6-heptenal **3** and **3a**

[insert]

These compounds are synthesized based on the synthesis of 6-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-methyl-hexanal **50** [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1477].

[insert]

[Imidazol = imidazole; Benzol = benzene]

Procedures for synthesis of segment **3**:

Sodium 6-hydroxyhexanoate is synthesized according to a procedure described by Wulff, Krüger and Röhle, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1387-1399 from ω -caprolactone.

Synthesis of 6-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoic acid silyl ester

A mixture of 2.00 g (12.97 mmol) of sodium 6-hydroxyhexanoate, 25 mL DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 eq.) TBDMSCl and 5.3 g (77.85 mmol, 6 eq.) imidazole is stirred for 48 hours at RT. The reaction mixture is flash filtered and then purified by column chromatography with pentane:DE = 4:1, yielding 3.99 g (11.1 mmol) of the bis-silylated compound 6-[(*tert*-butyl-dimethylsilyl)oxy] hexanoic acid silyl ester, corresponding to a yield of 85%.

General data: C₁₈H₄₀O₃Si₂, mol. wt. = 360.69 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q)

Synthesis of 6-[*(tert*-butyldimethylsilyl)oxy] hexanoic acid

according to D. R. Morton, J. L. Thompson, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2102-2106.

A solution of 3.25 g (9.02 mmol) of the bis-silylated compound 6-[*(tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoic acid silyl ester in 130 mL methanol and 44 mL THF is mixed with a solution of 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 eq.) K₂CO₃ in 44 mL H₂O and stirred for 1 hour at RT. Then the volume of the reaction solution is reduced to one quarter *in vacuo*, then diluted with 130 mL saturated NaCl solution and the pH is adjusted to 4 to 5 with 1M KHSO₄ solution. This mixture is extracted with diethyl ether. The combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is distilled off in a rotary evaporator, yielding 2.01 g (8.17 mmol) of 6-[*(tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoic acid, corresponding to a yield of 90%.

General data: C₁₂H₂₆O₃Si, mol. wt. = 246.42 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q).

Synthesis of 6-[*(tert*-butyldimethylsilyl)oxy] hexanoyl chloride

J. Tanaka, *Bull Chem. Jpn.* **1992**, *65*, 2851-2853

A solution of 0.5 g (2.03 mmol) 6-[*(tert*-butyldimethylsilyl)oxy] hexanoic acid in 4 mL benzene is mixed with 362 mg (3.04 mmol, 1.5 eq.) SOCl₂ and heated at reflux for 2 hours, then cooled and the solvent is evaporated in a rotary evaporator. To remove the excess SOCl₂ from the reaction mixture, the residue is mixed again with benzene and evaporated again, yielding 494 mg (1.865 mmol, 92%) of the 6-[*(tert*-butyldimethylsilyl)oxy] hexanoyl chloride. The raw product is reacted further without purifying or characterizing it.

(S)-4-Isopropyl-3-propenoyl-oxazolidin-2-one 20

[insert 20]

Synthesis according to: D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisha, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238; A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 1185. To a solution of 1.299 g (10.0 mmol) (S)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one in 15 mL absolute THF is added slowly at -78°C 6.88 mL of a 1.6M solution of *n*-BuLi in hexane (11.0 mmol). The solution is stirred for 30 minutes at -78°C, then 1.22 mL (15.0 mmol) acrylic acid chloride is added by drops, the mixture is allowed to reach room temperature and then hydrolyzed with 50 mL saturated NH₄Cl solution. Extraction is performed three times with 50 mL Et₂O each time. After drying over

MgSO_4 the solvent is removed. Purification by flash chromatography with pentane/ Et_2O (10:1) yields 1.63 g (8.9 mmol, 89%) **20**.

(S)-4-Isopropyl-3-(6-methylhept-6-enoyl)-oxazolidin-2-one **21a**

[insert 21a]

Synthesis according to:

A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 1185

47 mg (1.9 mmol) Mg shavings are stirred at room temperature (or with occasional heating) in 1.5 mL absolute THF with 283 mg (1.9 mmol) 4-bromo-2-methyl-1-butene until all the Mg has dissolved. This Grignard solution is mixed at -30°C with a suspension of 197 mg (1.00 mmol) $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ in 1.5 mL absolute THF. Stirring is continued for 30 minutes at this temperature, then 117 mg (0.64 mmol) **20** in 2 mL absolute THF is added, the mixture is stirred for 16 hours at -10°C and hydrolyzed with 10 mL saturated NH_4Cl solution. Extraction is performed three times with 20 mL Et_2O each time. The solvent is removed after drying over MgSO_4 . Purification by flash chromatography with pentane/ Et_2O (15:1) yields 128 mg (0.51 mmol, 79%) **21a**.

Hept-6-enoyl chloride

A solution of 2.58 g (20.13 mmol) hept-6-enoic acid in 10 mL CH_2Cl_2 is mixed with 5.11 g (40.26 mmol, 2 eq.) oxalyl chloride, then stirred for one hour at RT and one hour at 40°C. The mixture is allowed to cool and then the solvent is removed at 5 mbar, yielding 2.95 g (20.13 mmol, 100%) of the acid chloride. This raw product is reacted without further purification.

General data: $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClO}$, mol. wt. = 146.62 g/mol

(S)-3-Hept-6-enoyl-4-isopropyl-oxazolidin-2-one **21**

[insert 21]

A. Gonzalez, *Synth. Comm.*, **1991**, *21*, 1353-1360

A solution of 2.08 g (16.10 mmol, 1 eq.) (4S)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one in 15 mL THF is cooled to -78°C and mixed by drops with 11.6 mL (18.52 mmol, 1.15 eq.) of a 1.6M solution of *n*-BuLi solution in hexane. Then at -78°C a solution of 2.95 g (20.13 mmol, 1.25 eq.) hept-6-enoyl chloride in 10 mL THF is added. The mixture is allowed to warm up to RT, and then the

reaction solution is poured into a saturated NaCl solution. The aqueous phase is extracted with ether, the combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is evaporated in a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with PE:DE = 3:1, yielding 3.55 g (14.82 mmol, 92%) of the oxazolidinone **21** in the form of a colorless oil.

General data: C₁₃H₂₁NO₃, mol. wt. = 239.31 g/mol

(4S,2'S)-4-Isopropyl-3-(2-methyl-hept-6-enoyl)-oxazolidin-2-one **22**

according to synthesis **25** and

(4S,2'S)-4-isopropyl-3-(2,6-dimethylhept-6-enoyl)-oxazolidin-2-one **22**

[insert 22, 22a]

D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6757-6761

9.02 mL (9.02 mmol, 1.15 eq.) of a 1M solution of NaHMDS in THF is cooled to -78°C and mixed by drops with a solution of 1.88 g (7.84 mmol) oxazolidinone **21** in 8 mL THF cooled to 0°C. The mixture is stirred for one hour at -78°C, then 5.57 g (39.22 mmol, 5 eq.) MeI dissolved in 2 mL THF is added and the mixture is stirred for 4 hours at -78°C. Then the reaction mixture is quenched with saturated NH₄Cl solution, extracted with diethyl ether and dried over MgSO₄ and concentrated. The residue is purified by column chromatography with PE:DE = 4:1, yielding 1.51 g (5.96 mmol, 76%) of the methylated compound **22**.

General data: C₁₄H₂₃NO₃, mol. wt. = 253.34 g/mol

Compound **22a** is synthesized by a similar procedure. From 2.03 g (8.0 mmol) **21a** is obtained 1.56 g (5.84 mmol, 73%) **22a**.

(S)-2-Methyl-hept-6-en-1-ol **23 and**

(S)-2,6-dimethylhept-6-en-1-ol **23a**

[insert 23, 23a]

D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6757-6761

To a solution of 738 mg (2.91 mmol) of the methylated compound **22** in 10 mL diethyl ether cooled to 0°C is added slowly 5.83 mL (5.83 mmol, 2 eq.) of a 1M solution of LAH in diethyl ether. The mixture is quenched by adding 221 mL water, 221 mL 15% aqueous NaOH solution and 663 mL water. Then the mixture is flash filtered through Celite with diethyl ether and

purified by column chromatography with pentane:DE = 3:1, yielding 299 mg (2.33 mmol, 80%) of the alcohol 23 in the form of a colorless liquid.

General data: C₈H₁₆O, mol. wt. = 128.21 g/mol

Compound 23a is synthesized by a similar procedure. From 748 mg (2.80 mmol) 22a is obtained 331 mg (2.32 mmol, 83%) 23a.

(S)-2-Methyl-hept-6-enal 3 and (S)-2,6-dimethylhept-6-enal 3a

[insert 3, 3a]

A solution of 295 mg alcohol 23 (2.30 mmol) in 5 mL CH₂Cl₂ is mixed with 1.269 g (2.99 mmol, 1.3 eq.) Dess-Martin periodinane (1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one) and stirred for 25 minutes at RT. For workup, one volume equivalent of phosphate buffer, pH 7, is added. The aqueous phase is extracted with CH₂Cl₂, the combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is distilled off in a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane:DE = 10:1, yielding 224 mg (1.77 mmol, 77%) of the aldehyde as a colorless liquid.

General data: C₈H₁₄O, mol. wt. = 126.20 g/mol

Compound 3a is synthesized by a similar procedure, yielding 199 mg (1.42 mmol, 71%) 3a from 284 mg (2.00 mmol) 23a.

Synthesis of 4:

[insert]

Synthesis of segment 4:

3-[*(tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal

Synthesis by monosilylation of 1,3-propanediol and subsequent Swern oxidation of the resulting 3-[*(tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanol.

General data: C₉H₂₀O₂Si, mol. wt. = 188.36; CAS No. [89922-82-7]

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): d = 202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q).

1-[*(tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-pentene 10

To 443 mg Mg shavings (18.2 mmol) and 1.5 mL absolute THF is added 0.2 mL 2-bromo-propene under nitrogen so that the reaction is initiated. While cooling occasionally, a solution of

1.7 mL 2-bromopropene (total 22 mmol) in 6 mL absolute THF is added slowly by drops until all the magnesium shavings are dissolved. A solution of 2.862 g of **1** (15.2 mmol) in 6 mL absolute THF is added by drops to the mixture while still hot. The mixture is stirred for 6 hours at RT and then 25 mL saturated NH₄Cl solution is added to the reaction solution and stirred for 10 minutes. The mixture is poured into 30 mL saturated NH₄Cl solution and extracted twice with ether. The combined organic phases are washed once with saturated NH₄Cl solution and once with saturated NaCl solution, then dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography (ether:pentane = 1:6).

This yields 2.749 g of **2** (11.9 mmol; 79% of the theoretical) in the form of a colorless oil.

General data: C₁₂H₂₆O₂Si, mol. wt. = 230.43

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q), -5.53 (q).

(S)-1,3-Di-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-4-methyl-4-pentene **11**

[insert 11]

To a solution of 1.173 g (4.83 mmol) (S)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)]-4-methyl-4-penten-3-ol **10** and 855 mg (12.56 mmol, 2.6 eq.) imidazole in 15.0 mL absolute DMF is added 946 mg (6.28 mmol, 1.3 eq.) *tert*-butyldimethylchlorosilane. The mixture is stirred for 16 hours at room temperature, then mixed with 50 mL of an aqueous 1M KHSO₄ solution and extracted four times with 50 mL Et₂O each time. The combined ether extracts are dried over MgSO₄. After distilling off the solvent *in vacuo* the residue is subjected to flash chromatography using a silica gel column with pentane/Et₂O (20:1). As an alternative to this aqueous workup, the reaction mixture can be chromatographed directly. After both workup methods, 1.643 g (4.73 mmol, 98%) of **11** is obtained.

(S)-3,5-di-[(*tert*-butyldimethylsilyloxy)]-pentan-2-one **12**

[insert]

Ozone in O₂ is passed through a solution of 1.610 g (4.67 mmol) of **11** in 200 mL absolute dichloromethane at -78°C (dry ice/acetone refrigerant bath). When **11** can no longer be detected in the solution by thin layer chromatography, 3.89 g (14.83 mmol) triphenylphosphine is added

and the refrigerant bath is removed. The reaction is allowed to warm up slowly to room temperature and the solvent is distilled off *in vacuo*. Flash chromatography on the residue using a silica gel column with pentane/Et₂O (50:1) yields 1.135 g (3.27mmol, 70%) **12**.

Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methane phosphonate

[insert]

This synthesis is performed by starting with 4-chloromethyl-2-methylthiazole, which is known from the literature, by analogy with the procedure for 4-bromomethyl-2-methylthiazole. From 7.381 g (50 mmol) 4-chloromethyl-2-methylthiazole is obtained 9.971 g (40 mmol, 80%) diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methane phosphonate.

(S,4E)-4-[3,5-Di-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpent-1-enyl]-2-methylthiazole **13**

[insert 13]

To a solution of 1.170 g (4.70 mmol) diethyl (2-methylthiazol-4-yl)-methane phosphonate in 15 mL absolute THF at -78°C is added by drops 2.94 mL *n*-BuLi (1.6M solution in hexane). The mixture is stirred for 45 minutes at -78°C and then a solution of 1.135 g (3.27 mmol) **12** in 10 mL absolute THF is added slowly by drops, allowed to heat up to room temperature and stirred for 12 hours at room temperature. The reaction mixture is then combined with 100 mL saturated NH₄Cl solution and extracted four times with 80 mL Et₂O each time. The combined ether extracts are washed with saturated NaCl solution and dried over MgSO₄. After distilling off the solvent *in vacuo*, flash chromatography is performed on the residue using a silica gel column with pentane/dichloromethane (2:3), yielding 1.090 g (2.47 mmol, 75%) of **13**.

(S,4E)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol **14**

[insert 14]

A solution of 442 mg (1.0 mmol) **13** in 40 mL acetonitrile is mixed by drops with 0.45 mL hydrofluoric acid (40%) at -20°C. After adding a few glass splinters and/or 0.045 mL hexafluorosilicic acid (30%), the mixture is stirred at 0°C until the starting compound **13** can no longer be detected in the solution by thin layer chromatography. The reaction mixture is combined with 50 mL saturated NaHCO₃ solution and extracted four times with 80 mL Et₂O.

The combined ether extracts are dried over MgSO₄. After distilling off the solvent *in vacuo*, flash chromatography is performed on the residue by using a silica gel column with Et₂O, yielding 284 mg (0.87 mmol, 87%) of 14.

(S,E)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-enal 15

[insert 15]

A suspension of 478 mg (1.127 mmol, 1.3 eq.) Dess-Martin periodinane (1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one) in 5.6 mL absolute CH₂Cl₂ is combined with a solution of 284 mg (0.87 mmol) 14 in 5.0 mL absolute CH₂Cl₂ and stirred for 60 minutes at room temperature. After distilling off the solvent *in vacuo*, flash chromatography is performed on the residue using a silica gel column with pentane/Et₂O (4:1), yielding 222 mg (0.68 mmol, 78%) of 15.

(S,E)-4-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hexa-1,5-dienyl]-2-methylthiazole 16

[insert 16]

440 mg (1.06 mmol, 1.85 eq.) of a mixture of equimolar amounts of sodium amide and methyl triphenyl phosphonium bromide is stirred for 30 minutes at room temperature in 4.0 mL absolute THF. A solution of 185 mg (0.57 mmol) 15 in 5.0 mL absolute THF is added, the mixture is stirred for 20 minutes more, then combined with 20 mL saturated NaHCO₃ solution and extracted four times with 30 mL Et₂O each time. The combined ether extracts are dried over MgSO₄. After distilling off the solvent *in vacuo*, flash chromatography is performed on the residue using a silica gel column with pentane/Et₂O (20:1), yielding 151 mg (0.47 mmol, 83%) of 16.

2-Methyl-1-(2-methylthiazol-4-yl)-hexa-1,5-dien-3-ol 4

[insert 4]

1.18 mL (1.18 mmol, 2.5 eq.) of a 1M TBAF solution in THF is stirred at room temperature in 10 mL absolute THF for 20 minutes with activated molecular sieve 4 Å to bind the remaining water of the TBAF solution. To the resulting anhydrous TBAF solution is added by drops at

-78°C a solution of 151 mg (0.47 mmol) **16**. The mixture is allowed to heat up slowly to room temperature while stirring and then is hydrolyzed with 50 mL saturated NH₄Cl solution when starting compound **16** can no longer be detected in the solution according to thin layer chromatography. After drying over MgSO₄, the solvent is removed, yielding 97 mg (0.465 mmol, 99%) **4** by flash chromatographic purification with pentane/Et₂O (20:1).

Syntheses of compounds of general formula **4a**

[insert 4a]

(B stands for benzyl, *p*-methoxybenzyl, tetrahydropyranyl group or a silyl protective group; e.g., trialkyl or diarylalkylsilyl protective groups, in particular *tert*-butyldimethyl, trimethylsilyl and diphenyl-*tert*-butylsilyl groups) is performed by starting with

[insert 4]

by using conventional protective group technology of etherification (see also D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 1477).

Synthesis of **5** and compounds of general formula **9a**

(4'S, 4R, 5S, 6S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethylundec-10-en-3-one 5 and (4'S,4R,5S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6,10-tetramethylundec-10-en-3-one 5a

according to scheme 2.

[insert 5, 5a]

C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1066

To a solution of 153 mg (1.509 mmol, 0.98 eq.) in 1.5 mL THF is added by drops at 0°C 943 microliters (1.509 mmol, 0.98 eq.) of a 1.6M solution of *n*-BuLi in hexane, and the mixture is stirred for 30 minutes before then cooling it down to -78°C. Then 330 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-one **2** dissolved in 1 mL THF is added slowly by drops. The solution is stirred for 1 hour at -78°C. Then 194 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-methyl-hept-6-enal **3** is added by drops, and the mixture is stirred for 45 minutes at -78°C. The reaction solution is quenched by adding saturated NH₄Cl solution and heated to RT. The

aqueous phase is extracted with ether, the combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is distilled off in a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane/diethyl ether = 3:1, yielding 369 mg (1.084 mmol, 70%) of the aldol product **5** as a colorless oil.

General data: C₂₀H₃₆O₄, mol. wt. = 340.50 g/mol

Compound **5a** is synthesized by a similar procedure, yielding 386 mg (1.09 mmol, 64%) **5a** from 238 mg (1.70 mmol) **3a**.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-one 6 and (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-one 6a

[insert 6, 6a]

L. A. Paquette, D. R. Sauer, D. G. Cleary, M. A. Kinsella, C. M. Blackwell, L. G. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7375-7387.

A solution of 100 mg (0.294 mmol) of the aldol product **5** in 14 mL MeOH is mixed with 95 mg (0.378 mmol, 1.3 eq.) PPTS, stirred for 36 hours at RT and then quenched by adding 33 drops of saturated NaHCO₃ solution. The mixture is concentrated in a rotary evaporator and the residue is stirred into ether, then washed with saturated NaCl solution and the aqueous phase is extracted with ether. The combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is distilled off using a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with diethyl ether, yielding 78 mg (0.260 mmol, 88%) of the triol **6** as a colorless oil.

General data: C₁₇H₃₂O₄, mol. wt. = 300.44 g/mol

Compound **6a** is synthesized by a similar method, yielding 77 mg (0.246 mmol, 91%) **6a** from 96 mg (0.270 mmol) **5a**.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Tri-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-one 7 and (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-tri-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-one 7a

[insert 7, 7a]

Yuanwei Chen, Pierre Vogel, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2487-2496

To a solution of 225 mg (0.749 mmol) of the triol 6 in 13 mL CH₂Cl₂ cooled to -78°C is added slowly by drops 963 mg (8.99 mmol, 12 eq.) 2,6-lutidine and 1188 mg (4.49 mmol, 6 eq.) *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethane sulfonate. The mixture is stirred for 30 minutes at -78°C and for 3 hours at 0°C and then quenched with saturated NaHCO₃ solution. The aqueous phase is extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is distilled off using a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane/diethyl ether = 30:1, yield 462 mg (0.719 mmol, 96%) of the trisilylated product 7 as a colorless oil.

General data: C₃₅H₇₄O₄Si₃, mol. wt. = 643.22 g/mol

Compound 7a is synthesized by a similar procedure, yielding 423 mg (0.644 mmol, 99%) 7a from 204 mg (0.650 mmol) 6a.

(3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-one 8 and (3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-di-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-one 8a

[insert 8, 8a]

K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X. Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7935. A solution of 156 mg (0.243 mmol) of the trisilylated compound 7 in 6.5 mL MeOH and 6.5 mL CH₂Cl₂ is cooled to 0°C and 11 mg camphor sulfonic acid (0.0485 mmol, 0.2 eq.) is added. After stirring for 5 hours at 0°C, the mixture is quenched by adding saturated NaHCO₃ solution. The aqueous phase is extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is evaporated off using a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane/diethyl ether = 3:1, yielding 105 mg (0.199 mmol, 82%) of the alcohol 8 as a colorless oil.

General data: C₂₉H₆₀O₄Si₂, mol. wt. = 528.96 g/mol

Compound 8a is synthesized by a similar procedure, yielding 101 mg (0.186 mmol, 80%) 8a from 152 mg (0.232 mmol) 7a.

(3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-enoic acid 9 and (3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-di-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-5-oxo-tridec-12-enoic acid 9a

[insert 9, 9a]

E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 399-402

To a solution of 303 mg (0.573 mmol) alcohol 8 in 6 mL DMF is added by drops 2371 mg (6.30 mmol, 11 eq.) PDC dissolved in 3 mL DMF at 0°C. The mixture is stirred for 36 hours at RT and then poured into 50 mL saturated NaCl solution, diluted with water and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases are dried over MgSO₄ and the solvent is distilled off using a rotary evaporator. The residue is purified by column chromatography with pentane/diethyl ether = 2:1, yielding 247 mg (0.455 mmol, 79%) of the acid 9 as a colorless oil.

General data: C₂₉H₅₈O₅Si₂, mol. wt. = 542.94 g/mol

Compound 9a is synthesized by a similar procedure, yielding 273 mg (0.490 mmol, 83%) 9a from 320 mg (0.590 mmol) 8a.

(3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-enoic acid (1S)-1-[(E)-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl ester 17 and
*(3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-5-oxo-tridec-12-enoic acid (1S)-1-[(E)-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl ester 17a

[insert 17, 17a]

Esterification according to B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.*, **1978**, 90, 556.

A solution of 145 mg (0.268 mmol) acid 9, 56 mg (0.268 mmol) alcohol 4 and 6.5 mg (0.0536 mmol, 0.2 eq.) DMAP in 1.5 mL absolute CH₂Cl₂ is mixed at 0°C with 72 mg (0.348 mmol, 1.3 eq.) dichlorohexyl carbodiimide. The mixture is stirred for 10 minutes at 0°C and for 12 hours at room temperature. After removing the solvent and performing flash chromatography on the residue with pentane/Et₂O (20:1), the ester 17 is obtained in the amount of 157 mg (0.214 mmol, 80%).

*Ester 17a is synthesized by a similar procedure, yielding 166 mg (0.222 mmol, 74%) 17a from 167 mg (0.30 mmol) 9a and an equimolar amount of 4.

(4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-Di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9-tetramethyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione 18 and
*(4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione 18a

[insert 18, 18a]

An Ar-saturated solution of 49.3 mg (0.0671 mmol) of the ester 17 in 33.5 mL absolute CH₂Cl₂ (corresponding to a substrate concentration of 0.002M) is stirred with 3.3 mg (6 mol%) Cl₂[Ru=CHPh](PCy₃)₂ (Cy = cyclohexyl) for 16 hours under an argon atmosphere. After removing the solvent and performing flash chromatography on the residue with pentane/Et₂O (20:1), compound 18 is obtained in the amount of 44 mg (0.0630 mmol, 94%) as a 1:1 mixture with its E-isomer.

*49.0 mg (0.068 mmol, 68%) of a mixture of 18a and its E-isomer is obtained from 74.8 mg (0.100 mmol) 17a by a similar method.

(4S,7R,8S,9S,16S,1Z)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9-tetramethyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione 19 (*epothilone C*) and (4S,7R,8S,9S,16S,13Z)-4,8-dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[(E)-1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione 19a (*epothilone D*)

[insert 19, 19a]

A solution of 35.3 mg (0.05 mmol) 18 (Z:E mixture 1:1) in 2.4 mL acetonitrile/Et₂O (1:1) is mixed by drops at 0°C with 0.27 mL hydrofluoric acid (40%). After adding a few glass splinters and/or 0.027 mL hexafluorosilicic acid (30%), the mixture is stirred for 17 hours at room temperature. The reaction mixture is combined with 10 mL saturated NaHCO₃ solution and extracted three times with 20 mL Et₂O each time. The combined ether extracts are dried over MgSO₄. After distilling off the solvent *in vacuo*, flash chromatography is performed on the residue through a silica gel column with Et₂O, yielding 16.5 mg (0.0325 mmol, 65%) of 19 as a 1:1 Z:E mixture.

*20.7 mg (0.042 mmol, 70%) 19a (as a Z:E mixture) is obtained from 43.2 mg (0.06 mmol) 18a by a similar method.

Epothilone A 1 and *epothilone B 1a

[insert 1, 1a]

A solution of 14.3 mg (0.03 mmol) 19 (1:1 Z:E mixture) in 2.5 mL CH₂Cl₂ is mixed by drops at -35°C while stirring with 0.36 mL (0.035 mmol, 1.2 eq.) of a freshly prepared solution of dimethyldioxirane in acetone. The mixture is stirred for 2 hours at -35°C, then mixed with 5 mL of a 10% aqueous solution of iron (II) sulfate and extracted three times with 10 mL CH₂Cl₂ each

time. After distilling off the solvent *in vacuo*, flash chromatography is performed on the residue through a silica gel column with Et₂O yielding 7.1 mg (0.0144 mmol, 48%) **epothilone A**. *6.2 mg (0.0123 mmol, 41%) epothilone B is obtained from 14.8 mg (0.03 mmol) **19a** by a similar method.

This invention also relates to stereoisomers of the compounds according to the claims such as those usually obtained within the synthesis process.

Patent Claims

1. Method of synthesis of epothilone A or B of general formula 1

[insert 1]

where **R** = hydrogen (**A**) or a methyl group (**B**),

characterized in that

a thiazole alkyldiene alcohol derivative of formula 4

[insert 4]

is esterified with a carboxylic acid of general formula 9a

[insert 9a]

where **B** = benzyl, tetrahydropyranyl and/or a silyl protective group and

R = hydrogen or methyl

ring closure is performed on the resulting ester by means of olefin metathesis in the presence of a noble metal catalyst, the hydroxyl protective groups are optionally split off, the newly formed double bond is epoxidized and the hydroxyl-protective groups are optionally split off.

2. Deoxyepothilones according to general formula 19a

[insert 19a]

where **B** = hydrogen, benzyl, *p*-methoxybenzyl, tetrahydropyranyl and/or a silyl protective group and

R = hydrogen or methyl.

3. 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methylpentan-3-one 2

4. 2-Methyl-6-heptenal 3

[insert 3]

5. 2,6-Dimethyl-6-heptenal **3a**

[insert 3a]

6. Compounds of general formula **9a**

[insert 9a]

where **B** = benzyl, tetrahydropyranyl and/or a protective silyl group and
R = hydrogen or methyl,
and **B** may have various meanings in the molecule.

7. Compounds of general formula **4a**

[insert 4a]

where **B** = hydrogen, benzyl, *p*-methoxybenzyl, tetrahydropyranyl or a silyl protective group.

8. (4S,6S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethylundecan-3-one **5**

9. Stereoisomers of the compounds according to Claims 1 through 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00111

C(Concurrence) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J.ANTIBIOT., vol. 49, no. 6, June 1996, pages 560-563, XP002035370 GERTH,K. ET AL: "Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" see the whole document ---	2,9
Y	CANCER RES., vol. 55, 1 June 1995, BALTIMORE, pages 2325-2331, XP002035371 BOLLAG,M.D. ET AL.: "Epothilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with A Taxol-like Mechanism of Action" cited in the application see the whole document ---	2,9
X	J.ORG.CHEM., vol. 38, 1973, WASHINGTON, pages 2136-2143, XP002035671 MEYERS,A.I. ET AL.: * see page 2140, right-hand column, example 34 * see the whole document ---	4
Y	HELV.CHIM.ACTA., vol. 4, 1983, BASEL, pages 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN,W. ET AL: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-one, a metabolite of <i>Streptomyces fimbriatus</i> " * see page 1254, example 8 * see the whole document ---	2,7
A	CHEM.BER., vol. 100, 1967, WEINHEIM, pages 720-735, XP002035673 NERDEL, F. et al.: "Hepten-[6]-oic acids and bicyclo[3.3.1]- or -[3.2.0]heptanone-(6)" see the whole document ---	4,5
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 23/24, January 1997, WEINHEIM, pages 2801-2803, XP002035359 BALOG,A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" * see page 2803, scheme 4, examples 19, 11, 23 * see the whole document ---	1-9
1		-/-